

ВІДГУК

*офіційного опонента кандидата хімічних наук, старшого наукового співробітника Яременка Федора Георгійовича на дисертаційну роботу **Водолаженко Марії Олександрівни на тему «Однореакторна послідовна взаємодія 1,3-дикарбонільних СН-кислот з N,N-диметилформаміду диметилацеталем та метиленактивними нітрилами», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія***

1. Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Дисертаційна робота Водолаженко М.О. на тему «Однореакторна послідовна взаємодія 1,3-дикарбонільних СН-кислот з N,N-диметилформаміду диметилацеталем та метиленактивними нітрилами» присвячена актуальній проблемі сучасної органічної хімії – розробці нової методології синтезу 2-піронів, 2-піридонів та бензо[4,5]імідазо[1,2-а]піридинів. Новизна запропонованих методик полягає у використанні багатокомпонентних реакцій з керованою селективністю без виділення проміжних продуктів шляхом послідовного введення реагентів з оптимізацією процесів на окремих стадіях. Об'єктами дослідження стали багатокомпонентні реакції 1,3-дикарбонільних сполук, диметилформаміду диметилацеталу (ДМФДМА) та метиленактивних нітралів.

Цільові кисень- та азотвмісні гетероцикли є структурними елементами багатьох природних (антибіотик мікопіронін, алкалоїд камптотецин, фотобіосенсибілізатор 8-метоксипсоларен і т. п.) та синтетичних (антикоагулянти варфарин та фепромарон, кардіотоніки амринон та мілринон, психотерапевтик гіперзин і т. п.) біологічноактивних сполук.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до планів науково дослідних робіт відділу біологічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах наступних НДР: «Дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокомпонентних та лінійних реакцій» (№ держреєстрації 0110U000487), «Створення інноваційної системи виявлення та оцінки біологічної активності сполук-лідерів, придатних для подальшої розробки на їх основі оригінальних лікарських засобів для корекції метаболічних порушень, пов'язаних із цукровим діабетом другого типу» (№ держреєстрації 0113U003706), «Розробка новітніх методів синтезу та очищення гетероциклічних речовин з використанням неklasичних методів активації» (№ держреєстрації 0113U001412), «Розробка методів синтезу нових хемотипів лікоподібних азотовмісних гетероциклічних сполук» (№ держреєстрації 0116U001209).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертаційній роботі. Результати і висновки, викладені у роботі базуються на статистично

достовірних даних хімічних експериментів, адекватному використанню та коректній інтерпретації сучасних фізико-хімічних методів доведення будови органічних сполук, таких як ЯМР ^1H , ^{13}C (із залученням NOE та двовимірних кореляцій), ІЧ спектрів. Індивідуальність та ступінь чистоти визначалась хроматографічними методами, включаючи ВЕРХ. Висновки витікають зі змісту дисертації і відповідають поставленим завданням. Одержані результати мають незаперечну наукову значимість.

3. Наукова новизна дисертаційних досліджень. У роботі вперше:

- систематично вивчено одnoreакторні послідовні взаємодії циклічних та ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та метиленактивними нітрилами у водному середовищі та визначено чинники, які спрямовують взаємодію до бажаного хемотипу. Такими чинниками є вплив розчинника (водне чи спиртове середовище), органічна основа, на базі якої формується проміжний енолят та умови проведення каскаду перетворень;
- для селективного утворення 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанідів при використанні циклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот та 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилу вода є оптимальним розчинником;
- при застосуванні ациклічних β -кетоестерів та 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилу в умовах каталізу піперидином при мікрохвильовому нагріванні продуктами є 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилати, а в умовах каталізу метилатом натрію при кімнатній температурі – натрію 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олати, які утворюють 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрили після обробки кислотою;
- загалом синтезовано близько сотні нових похідних 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідів, N1-заміщених 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилів, 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанідів, 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилатів, 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрилів;
- проведено квантово-хімічне моделювання таутомерної поведінки 4-ціанобута-1,3-дієнолів/2-імінопіранів та впливу специфічної сольватації з молекулами розчинника на відносну стабільність таутомерів у вакуумі, середовищі ДМСО та ацетону; підтверджено, що таутомерні рівноваги 5,6,7,8-тетрагідро-2-імінопіранів аналогічні відомим для 2-імінокумаринів, що дозволило обґрунтувати гіпотезу про утворення таких імінопіранів як інтермедіатів у гетероциклізаціях 4-ціанобута-1,3-дієнолятів;
- на підставі експериментальних та розрахункових даних запропоновано узагальнені механізми реакцій циклічних і ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та метиленактивними нітрилами, які пояснюють різноспрямованість реагування залежно від умов.

За змістом і сутністю, положення наукової новизни повністю відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Авторкою запропоновано новий підхід до керованого синтезу біологічно активних сполук на обраних синтонах, який має загальнотеоретичне і практичне значення для фахівців у галузі органічної та медичної хімії. Алгоритм цього підходу включає етапи оптимізації окремих стадій та умов і послідовностей, залучення додаткового реагенту без виділення продукту попередньої стадії.

Розроблені препаративні методики дозволили отримати більшість синтезованих речовин із чистотою вище 95% без додаткової очистки. Запропоновано екологічно дружний метод синтезу 3-ціано-2-піридонів, який дозволяє значно знизити кількість піперидину та відмовитись від нагрівання.

Серед малої вибірки синтезованих сполук було виявлено представники, які є ефективними інгібіторами SIRT1 та протеїн кінази CK2.

5. Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Головні положення дисертації повністю викладені у фахових виданнях, які відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія. Це чотири статті у міжнародних наукових фахових виданнях та одна стаття у науковому фаховому виданні України. Результати роботи було також презентовано на двадцять одному спеціалізованому науковому зібранні різного рівня (з них 4 за кордоном).

6. Зміст і оформлення дисертації та автореферату, завершеність дисертації в цілому. Зауваження та побажання.

Дисертаційна робота, обсягом 261 с., складається зі вступу, шести розділів, у яких викладено літературний огляд та результати власних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел, що містить 299 найменувань, та двох додатків.

Літературний огляд (*розділ 1*) викладено на 42 с. Прискіпливий і об'єктивний аналіз літературних даних засвідчив важливість і перспективність обраної теми, визначив коло відомих хемотипів та окреслив галузі їх застосування. Дискусійними вважає авторка є питання про механізми перетворень та структури описаних продуктів за участю 2-ціанометилбензімідазолу.

Розділ 2 (11 с.) присвячено оптимізації синтезу похідних 2,5-діоксотетрагідро-2H-хромену послідовною взаємодією 1,3-дикарбонільних сполук з ДМФДМА, активованими нітрилами у присутності піперидину та наступним гідролізом. Запропоновано механізм утворення цільових сполук, ключовою стадією якого є гідроліз 2-імінопіранонів, тоді як утворення побічних 2-піридонів відбувається внаслідок перегрупування Дімрота.

У *розділі 3* (15 с.) описано синтез N1-заміщених 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилів з 1,3-дикарбонільних СН-кислот, ДМФДМА та ціаноацетамідів. Доведено, що заміна розчинника (*ізо*-пропанолу на воду) змінює спрямованість гетероциклізації. Дослідження кінетики циклізації проміжних піперидинієвих енолятів дало можливість

стверджувати, що молекула основи бере участь у перехідному стані цієї реакції. Роль водного середовища зводиться до підвищення кислотності амідної групи.

Показано, що при використанні 5-(2-фурил)циклогексан-1,3-діону та *орто*-анізидилціанацетаміду утворюється суміш ізомерних піридонів **1.2.5** внаслідок різної взаємної орієнтації фурильного та анізидильного фрагментів. Розрізнити ці ізомери вдалося за допомогою ядерного ефекту Оверхаузера. За даними ПМР та рідинної хроматографії співвідношення трансoidного та цисoidного ізомерів становить 2:1.

Розділ 4 (24 с.) містить результати дослідження циклічних та ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилом

При використанні 2-ціанометиленбензімідазолу як метиленактивного нітрилу в однореакторній двостадійній взаємодії із циклічними СН-кислотами та ДМФДМА селективно утворюються 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціаніди. Тоді як при взаємодії з ациклічними β-кетоестерами гетероциклізація призводить до 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилатів (каталіз піперидином в умовах мікрохвильового нагрівання) або 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олатів (каталіз метилатом натрію при кімнатній температурі), які після обробки кислотою дають 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрили.

Для доказу будови регіоізомерних бензімідазопіридинів **4** кваліфіковано використано двомірні Н-,С-кореляції HSQC та HMBC. Два представники, по одному з рядів 2-піридон-2-карбоксамідів та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинів (50 сполук), виявились інгібіторами SIRT1 (50 % у дозі 1 мкМ), що вказує на перспективність подальшого пошуку модуляторів гістонової деацетилази 1 серед цих хемотипів.

Розділ 5 (24 с.) присвячено квантово-хімічним розрахункам та обговоренню механізмів перетворень, описаних у попередніх розділах. На початку розділу проаналізовано відомі дані відносно реакційної здатності 2-імінокумаринів та проведено їх порівняння з неароматичними аналогами – 2-іміно-2*H*-піранами. Зроблено висновок, що стабільність 2-імінопіранового кільця визначається як молекулярною структурою, так і природою середовища. Ці сполуки можуть існувати як у циклічній, так і ациклічній формах. Оскільки в даній роботі циклічні імінні форми не були виділені як індивідуальні сполуки, а лише постулювались для інтерпретації механізмів перетворень, їх «молекулярні» та енергетичні характеристики було визначено розрахунковими методами. Отримані дані свідчать про те, що для ароматичних та аліфатичних серій таутомерів 2-іміно-2*H*-піранів спостерігаються однакові тенденції у відносній стабільності в різних середовищах.

Циклічні іміноформи виявились значно стабільнішими за ациклічні форми як у вакуумі, так і в розчинниках. Однак, різниця в енергії ациклічної та циклічної іміноформ зменшується зі зміною полярності середовища. Найбільш сильні міжмолекулярні водневі зв'язки утворюються між

молекулами ДМСО та гідроксильними групами ациклических таутомерів, тим самим стабілізуючи їх. Енергія сольватації в середовищі ацетону не достатня для стабілізації відкритої форми, тому таутомерія не спостерігається. Одержані розрахункові результати дозволили запропонувати загальний механізм досліджуваних перетворень за участю похідних 2-імінопірану.

У **розділі 6** (31 с.) описано характеристики обладнання для синтезу та аналізу продуктів, умови проведення реакцій, спектрометричних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик, описано програми та обґрунтовано вибір методу для проведення різних етапів квантово-хімічних розрахунків (додаткові таблиці розміщені у додатку 2, 33 с.), посилання на методики одержання напівпродуктів. Подано розроблені методики синтезу 93-х отриманих сполук з їх фізико-хімічними та спектральними характеристиками.

Автореферат дисертації (20 с.) як за структурою так і за змістом відповідає основним положенням дисертації, правда дещо інформативно перенасичений.

Зауваження та побажання. Дисертація і автореферат викладені чітко, літературною мовою, результати експериментів подані у відповідності до існуючих вимог. Загальна оцінка роботи – *позитивна*. До роботи виникли деякі питання і зауваження:

- при ознайомленні з матеріалами третього розділу виникає питання чи використовувались інші основи крім піперидину (діетаноламін, морфолін, піролідин, ДАБКО і тому подібні);
- при співставленні матеріалів розділів 4 та 6 виникає питання чим можна пояснити глибоке забарвлення (фіолетове) 4-ціано-1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-а]піридин-2-метилкарбоксилату (сполука **4.17**), тоді як сполука **4.6a** світло-бежева;
- є деякі зауваження до шостого розділу:
 - для 35 сполук не наведено т. пл.;
 - для деяких сполук чистота визначена як 100 %, або вказана з точністю до сотих %, чого не може бути при рутинних дослідженнях;
- також зустрічаються описки і граматичні помилки. Так, у шостому розділі у назвах сполук рясніють «метоксі», «етоксі», «аціл», «бензіл» і т. п., наприклад, стор. 159 «N-(2-Етоксіфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід **2.1{7}**.», стор. 162 «N-(4-Фторобензіл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід **2.1{24}**.»

Проте ці недоліки не є суттєвими, оскільки вони не ставлять під сумнів новизну дослідження, основні наукові висновки та положення, винесені М. О. Водолаженко на захист.

7. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Запропоновані дисертантом методи синтезу знайдуть практичне використання у наукових лабораторіях, що спеціалізуються на пошуку біологічно-активних сполук. Використаний

алгоритм квантово-хімічних розрахунків для дослідження стабільності та таутомерії з урахуванням сольватаційних факторів може бути використаний для інших систем.

8. Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.

В цілому, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Водолаженко Марії Олександрівни на тему «*Однореакторна послідовна взаємодія 1,3-дикарбонільних СН-кислот з N,N-диметилформаміду диметилацеталем та метиленактивними нітрилами*», є закінченою науково-дослідною роботою і за актуальністю обраного напрямку, рівнем визначених завдань, методами їх вирішення, обсягом експериментального матеріалу, новизною, науковим та практичним значенням одержаних результатів та висновків повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, викладених у «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013, зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015 та № 567 від 27.07.2016) та вимогам Міністерства освіти і науки України до кандидатських дисертацій, а її авторка Водолаженко Марія Олександрівна заслуговує присвоєння ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Опонент

кандидат хімічних наук,
старший науковий співробітник,
завідувач лабораторією синтезу гормоноподібних сполук
Державної Установи
«Інститут проблем ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

Ф. Г. Яременко

Власноручний підпис к.х.н. Ф. Г. Яременка засвідчую
Вчений секретар вченої ради Державної Установи
«Інститут проблем ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
доктор медичних наук



К. В. Місюра