

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію
МУРЛИКІНОЇ Марини Володимирівни

“Аміноазоли в керованих багатокомпонентних реакціях за типами Дьобнера, Грьобке та Угі”

на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за
спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність теми. Сучасні методи тонкого органічного синтезу є важливим інструментом для розробки нових біологічно активних речовин. Багатокомпонентні реакції, завдяки потенційно можливій їх керованості, дозволяють отримувати велику кількість структурних та позиційних ізомерів з обмеженого набору вихідних реагентів. Варто зазначити, що використання двокомпонентних реакцій для синтезу ізомерів вимагає значних ресурсів та часу, оскільки, вони є багатостадійними, а побудову скелету цільової речовини необхідно планувати заздалегідь, як правило, з перших стадій. Особливої уваги в цих реакціях заслуговують реагенти, які містять декілька реакційно здатних центрів, що може приводити до утворення як структурних, так і позиційних ізомерів – важливого набору сполук для подальшого вивчення структура–активність. Крім того, застосування поки що достатньо рідкісних у використанні ультразвукової чи мікрохвильової активації дозволяє селективно змінювати спрямованість реакцій. Слід зауважити, що типи сполук та типи реакцій, які розглядаються автором у дисертації, є мало вивченими, а відомі дані часто носять епізодичний характер.

Дисертаційна робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокомпонентних та лінійних реакцій (№ держреєстрації 0110U000487); розробка нових методів синтезу та очищення гетероциклічних сполук із застосуванням неklasичних методів активації (№ держреєстрації 0113U001412); розробка методів синтезу нових хемотипів лікоподібних азотовмісних гетероциклічних сполук (№ держреєстрації 0116U001209)

Наукова новизна одержаних результатів не викликає сумнівів. Зокрема, досліджено направленість трикомпонентної реакції за типом Дьобнера у випадку використання піровиноградної чи арилпіровиноградної кислоти, 5-аміно-3-арилпіразолів та саліцилових альдегідів за умов як класичної температурної, так активації мікрохвильовим чи ультразвуковим випроміненням. Автором показано, що похідні 3(5)-амінопіразолу виступають як 1,3-бінуклеофіли в багатокомпонентних реакціях як за типом Дьобнера та Грьобке, так і за типом Угі. Автором синтезований ряд похідних

піразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбових кислот та [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот, 1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбонової кислоти, що може слугувати базисом для вичення їх активності та зв'язку структура-активність в різних біологічних моделях. Вперше показано, що 5-аміно-3-метилізоксазол може бути використаний в реакції за типом Угі як амінокомпонента. Досліджено, що *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламіди, як продукти реакції Угі, надалі можуть бути використані в керованих пост-перетвореннях із формуванням 2-арил-*N*-*трет*-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)ацетамідів або 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів залежно від природи розчинника та промотора. В результаті комбінування двох багатокомпонентних реакцій вдалось отримати невідомі *N*-(1-арил-2-(*трет*-бутиламіно)-2-оксоетил)-6,*N*-діарил'-3-метил-1*H*-піразоло [3,4-*b*]піридин-4-карбоксаміди.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій. Аналіз даних, які наведено у дисертації показує, що дослідження виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних фізико-хімічних та спектральних методів, включаючи сучасний органічний синтез, ЯМР-спектроскопію (в тому числі двовимірні експерименти), мас-спектрометрію, елементний аналіз та рентгеноструктурні дослідження. Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих результатів. Висновки до дисертації викладені коректно і вони є науково обґрунтованими. Вважаю, що достовірність результатів роботи і її висновків не викликає сумніву.

Структура дисертації. Дисертаційна робота побудована у традиційному стилі і складається із анотації, вступу, літературного огляду, 4 розділів, де викладено основні результати роботи та наведені умови проведення експериментів, висновків та списку літератури, який містить 348 посилань.

Перший розділ, який є літературним оглядом, присвячений критичному аналізу робіт, які стосуються багатокомпонентних реакцій, зокрема, за типом Дьобнера, Грьобке та Угі, стратегії їх керування, використання аміноазолів, циклічних та ациклічних СН-кислот, пояснення природи цих реагентів на напрямок протікання реакції. Огляд добре структурований, написаний логічно та чітко і, що є найбільш цінним, дозволяє отримати необхідне підґрунтя для якісного сприйняття основних положень дисертації.

У *другому розділі* розглядається взаємодія 5-аміноарилпіразолів чи 3-аміно-1,2,4-триазолу з саліциловим альдегідом та піровиноградними кислотами за типом реакції Дьобнера. Оскільки вихідні аміноазолі містять декілька реакційно здатних центрів, послідовність їх взаємодії може приводити до утворення різноманітних ізомерів. Автору вдалось досягти керованості цієї реакції завдяки підбору розчинника, часу проведення реакції, а також ультразвукової чи мікрохвильової активації. Зокрема, використання одних і тих же реагентів при ультразвуковому випроміненні дозволяє отримувати полі циклічні «просторові» структури, а мікрохвильове опромінення приводить до утворення «планарних» ароматичних чи частково насичених структур. Особливу цінність ці дослідження мають для синтезу ізомерів, що містять фрагмент 1,2,4-триазолу, оскільки в даному випадку можливе утворення різноманітних структурних та позиційних ізомерів.

Третій розділ дисертації присвячено вивченню особливостей взаємодії аміноазолів в умовах реакцій за типами Грьобке та Угі, особливо як амінних компонентів, що було зроблено автором вперше. Встановлено, що 3-амінопіразолі є зручними реагентами для проведення трикомпонентної реакції за типом конденсації Грьобке, а підбір умов проведення реакції може значно знизити вихід проміжних азометинів. Використання 3-аміно-5-метилізоксазолу можливе як амінної компоненти в умовах реакції типу Угі, в той час як 3(5)-аміно-5(3)-метилпіразол може використовуватися в стратегії поєднання двох багатоконпонентних реакцій.

Четвертий розділ дисертації присвячено висвітленню біологічної активності синтезованих сполук, зокрема, антибактеріальної та противірусної. Приведені результати можуть слугувати підґрунтям для подальшого пошуку біологічно активних сполук, які можуть бути отримані за допомогою багатоконпонентних реакцій за участю аміноазолів.

В *п'ятому розділі* наведено умови проведення реакцій, дані рентгеноструктурних досліджень та фізико-хімічні дані нових синтезованих сполук.

Повнота викладу основних результатів. Основні результати дисертації повністю викладені в 4 статтях, 2 патентах на винахід та пройшли апробацію на міжнародних та українських конференціях, за результатами чого опубліковано 13 тез доповідей.

Висновки дисертації сформульовано чітко, основні положення, що було винесено автором на захист, добре обґрунтовані, актуальність та наукова новизна безперечні. Автореферат за основним змістом є ідентичним дисертації та повною мірою відображає суть роботи.

Висококваліфіковано дисертантка використовує метод ЯМР спектроскопії у різних його модифікаціях, зокрема, двовимірні експерименти, що дозволяє зробити висновок щодо вибору структури продуктів реакції.

Зауваження щодо змісту й оформлення. Дисертаційна робота добре оформлена відповідно до сучасних вимог, в ній наведені всі необхідні дані, які підтверджують положення та висновки. Проте вона не позбавлена деяких недоліків. Так, іноді зустрічається «лабораторний сленг», використання скорочення «МВ» замість «МХ» (стор. 82). Деяку «інтригу» створює використання термінів позиційних та регіоізомерів, оскільки для сполук з різними скелетами бажано використовувати термін «структурні ізомери», а для різного положення замісників – «позиційні ізомери» або «регіоізомери».

Однак, наведені зауваження не зменшують досягнень дисертантки і не впливають на високу загальну оцінку дисертаційної роботи.

За актуальністю теми, науковою новизною, достовірністю, обсягом та практичною цінністю результатів і висновків дисертація Мурликіної Марини Володимирівни «Аміноазоли в керованих багатокомпонентних реакціях за типами Дьобнера, Грьобке та Угі» відповідає всім вимогам, які пред'являються до кандидатських дисертацій згідно з «Порядком присудження наукових ступенів», затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року та регламентуючими документами МОН щодо наукового рівня дисертації, кількості та обсягу публікацій та повноти опублікування матеріалів роботи і особистого внеску здобувача, а її автор – Мурликіна Марина Володимирівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

6 вересня 2017 р.

Офіційний опонент

Старший науковий співробітник

відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ

Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,

кандидат хімічних наук,

старший науковий співробітник



Фрасинюк М. С. Фрасинюк