

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Ткаченко Ірини Григорівни
«Нові дигідропохідні азолопіримідинів на основі аліфатичних карбонільних сполук»,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю
02.00.03 - органічна хімія.

Актуальність теми

Синтез нових частково гідрованих азолопіримідинів з вузловим атомом азоту є перспективним напрямом в органічній хімії. Представники цієї групи мають широкий спектр біологічної активності, що дозволяє ефективно використовувати їх для розробки лікарських засобів.

Враховуючи в синтезі зазначених сполук сучасні принципи конструювання нових активних фармакофорів, важливим є отримання частково гідрованих азолопіримідинів, які задовольняють правилам Ліпінськи і є придатними для подальшої хімічної модифікації. Цьому якраз сприяють синтетичні методи, що базуються на багатокомпонентних реакціях. Такий підхід значно підвищує варіативність замісників в цільових сполуках, а у поєднанні із запровадженням принципів «зеленої хімії» щодо використання екологічно безпечних розчинників, зокрема, води, та неklasичних методів активації хімічних процесів цей напрямок у хімії азотовмісних гетероциклічних сполук набуває певного теоретичного і практичного значення. Таким чином, дослідження багатокомпонентних реакцій на основі аліфатичних сполук у водному середовищі з метою одержання частково гідрованих азолопіримідинів з низькою молекулярною масою є актуальним завданням сучасної органічної хімії.

Дисертаційна робота є складовою частиною планових наукових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах НДР: «Дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокомпонентних та лінійних реакцій» (№ д/р 0110U000487) та «Розробка новітніх методів синтезу та очищення гетероциклічних речовин з використанням неklasичних методів активації» (№ д/р 0113U001412).

У зв'язку з вищенаведеним, важливість та актуальність теми як з теоретичної, так і з практичної сторони не викликає жодних сумнівів.

Наукова новизна одержаних результатів

Дисертаційна робота має синтетичну направленість. Здобувачкою розроблено селективні синтетичні методики, що дозволяють з високими виходами синтезувати широке коло дигідро- та тетрагідрозазолопіримідинів з вузловим атомом азоту, які містять лише аліфатичні замісники. Зокрема, одержано стабільні 5-гідроксипохідні аліфатично заміщених 4,5,6,7-тетрагідро-1,2,4-триазоло-, 4,5,6,7-тетрагідро-1,2,3-триазоло-, та 4,5,6,7-тетрагідро-тетразоло[1,5-*a*]піримідинів, спіропихідні 1,2,3-триазоло[1,5-*a*]піримідину, амінометилен-заміщені дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідини. Особливу увагу звертає на себе виявлена авторкою нова псевдоп'ятикомпонентна реакція – взаємодія 3-метил-5-амінопіразолу з ацетилацетоном та аліфатичними альдегідами, яка приводить до утворення *bis*-пихідних 3-метил-5-амінопіразоло[1,5-*a*]піримідину.

Таким чином, дисертаційна робота Ткаченко І.Г. є новим, багатоплановим, трудомістким дослідженням, яке виконано на сучасному рівні.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень і висновків

Здобувачка провела велику кількість реакцій, виділила та ідентифікувала їх продукти, підтвердивши структуру сучасними фізико-хімічними методами.

Необхідно зазначити, що отримані результати, наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які сформовані в дисертації, є цілком обґрунтованими і не викликають жодних сумнівів. Вони підтверджуються великою експериментальною частиною, яка виконана і

оформлена належним чином.

Встановлення будови синтезованих сполук здійснювалось сучасними фізичними методами – спектроскопією ЯМР на ядрах ^1H і ^{13}C і мас-спектрометрією.

Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C описані в експериментальній частині, а спектри NOESY, НМВС наведені в розділах 2 і 3. Це підвищує наукову цінність дисертації і однозначно підтверджує істинність отриманих результатів.

Структура двох ключових сполук була визначена прямим методом – рентгенівською монокристалічною дифракцією, тобто отримані дисертанткою результати не викликають жодних сумнівів.

Зауваження та загальна оцінка роботи

Дисертація написана українською мовою, містить 144 сторінки і складається з анотації, вступу, аналізу літературних даних, основного розділу (в якому наведено результати дослідження багатокомпонентних реакцій 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних, 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, 5-аміно-2*H*-тетразолу, 3-аміно-5-метилпіразолу з аліфатичними альдегідами і аліфатичними метиленактивними сполуками), експериментальної частини, висновків, списку використаних літературних джерел (115 найменувань). Вона містить 11 рисунків і 6 таблиць.

Робота має три частини:

1) літературний огляд, в якому подана інформація щодо методів одержання дигідро- та тетрагідропохідних азолопіримідинів з вузловим атомом азоту, в тому числі шляхом багатокомпонентних реакцій, включно з прикладами синтезу дигідроазолопіримідинів з аліфатичними замісниками. Також розглянуто способи формування таких сполук з використанням води як розчинника; огляд за змістом і об'ємом відповідає існуючим вимогам;

2) другий розділ присвячений багатокомпонентним реакціям 3-аміно-1,2,4-триазолу та його похідних, 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, 5-аміно-2*H*-тетразолу, 3-аміно-5-метилпіразолу з аліфатичними альдегідами та аліфатичними метиленактивними сполуками;

3) експериментальна частина, в якій наведено умови експериментів, деякі фізичні характеристики, дані спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ спектроскопії та мас-спектрометрії, а також результати елементного аналізу синтезованих сполук, умови спектрометричних вимірювань, рентгеноструктурних досліджень та досліджень активності деяких синтезованих сполук *in vitro*.

Наприкінці всіх розділів наведено висновки.

Значущість висновків для науки і практики

Дисертаційна робота Ткаченко І.Г. є оригінальним і якісним дослідженням, яке присвячене вирішенню актуальних і важливих проблем органічної хімії – розширенню синтетичних можливостей отримання дигідро- та тетрагідроазолопіримідинів з низькою молекулярною масою із застосуванням «зеленого розчинника» (води), що можуть бути використані як білдинг-блоки у конструюванні нових лікарських засобів. Серед вперше синтезованих сполук за допомогою скринінгу *in vitro* виявлені речовини з антимікробною, протигрибковою, антиоксидантною активністю.

Назва дисертаційної роботи відповідає змісту та суті проведених досліджень. Мета і завдання сформульовані вдало, чітко і лаконічно. Основний зміст роботи адекватно представлений в авторефераті.

Авторка самостійно провела пошук і систематизацію наукових робіт вітчизняної та зарубіжної літератури щодо синтезу дигідроазолопіримідинів, особисто виконала основний обсяг експериментальної роботи, здійснила інтерпретацію спектральних даних, провела їх узагальнення та сформулювала висновки роботи.

Здобувачка добре обізнана з об'єктами досліджень і сучасними лабораторними методиками, що свідчить про її високу наукову кваліфікацію.

Робота дала змогу розробити низку зручних методик синтезу нових сполук із низькою молекулярною масою, що не містять арильних замісників із застосуванням екологічно безпечного розчинника – води, що відповідає принципам «зеленої хімії».

Дисертація та автореферат написані літературною мовою, друкарських помилок небагато. Принципові зауваження до роботи відсутні.

Щодо змісту автореферата і дисертації, є такі уточнення та зауваження.

1. При обговоренні структури дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідинів автор обговорює утворення можливих ізомерних продуктів - сполуки 4' і 4". І якщо синтез триазолопіримідинів типу 4", які виступають домішками, відомий, то можливе утворення альтернативної структури 4' виглядає непереконливо. Адже інтермедіатами в таких реакціях виступають 3-алкіліденпентан-2,4-діони (структура **20**, с.79).

2. Автор логічно пояснює утворення спіросполук **16** в реакції за участю 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду, малонітрилу та циклогексанону проходженням перегрупування Дімрота. Однак у випадку з 5-аміно-1,2,3-триазолом таке перегрупування не проходить. В чому причина?

В дисертації зустрічається ряд невдалих висловів та друкарських помилок (с. 48,51, 60,71,82,84,86,112 та інші), а також неточності в списку літератури.

Ці зауваження не стосуються основних досягнень дисертаційної роботи, яка виконана на високому рівні, написана літературною мовою і оформлена у відповідності з діючими вимогами. Матеріали роботи викладено у 11 публікаціях, з яких 5 статей у міжнародних періодичних наукових виданнях, що входять до наукометричних баз даних Scopus та Web of Science, 1 патент України на корисну модель та 5 тез доповідей на міжнародних та всеукраїнських конференціях.

Загальна оцінка роботи

Вважаю, що кандидатська дисертація Ткаченко Ірини Григорівни «Нові дигідропохідні азолопіримідинів на основі аліфатичних карбонільних сполук» є закінченою науково-дослідною роботою, що характеризується актуальністю, значним обсягом досліджень, високим рівнем їх виконання, широким застосуванням сучасних фізичних методів встановлення будови отриманих сполук та новизною отриманих результатів.

Всі висновки є логічними і повністю відображають результати дисертаційної роботи. Вона задовольняє вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами), а її авторка, Ткаченко Ірина Григорівна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:
д.х.н, проф. кафедри органічної хімії
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна



Н.М. Колос

Підпис Н.М. Колос засвідчую:



