

## ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, доктора хімічних наук, професора Українця Ігоря Васильовича на дисертаційну роботу **Павловської Тетяни Леонідівни «Синтез і хімічні властивості конденсованих та спіросполучених похідних піролу»**, представлену 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.* В сучасній органічній хімії постає завдання конструювання структурно складних аналогів природних сполук за допомогою одnoreакторних багатокомпонентних реакцій, що є ефективним і раціональним шляхом у порівнянні з класичними методами синтезу таких сполук. Особливо привертають увагу похідні спірооксоіндолів, які широко представлені серед алкалоїдів. Водночас дослідження направленості перебігу трикомпонентних реакцій, зокрема у синтезі спіросполук, має суттєве теоретичне значення для фундаментальної органічної хімії.

В дисертаційній роботі Павловської Тетяни Леонідівни представлені дані щодо синтезу нових похідних спіро(піролідин-3,2'-оксоіндолів), спіро(піролізидин-3,2'-оксоіндолів) та частково гідрогенізованих конденсованих та спіросполучених похідних піроло[1,2-с]імідазолу, що є аналогами алкалоїдів із 3,3'-спіропіролідиноксоіндольним остовом та групи морських піролоімідазольних алкалоїдів. Побудова спіро(піролідин-3,2'-оксоіндолів), спіро(піролізидин-3,2'-оксоіндолів) базується на реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання 2-оксоіндолоазометин-ілідів до активованого подвійного зв'язку ряду ненасичених сполук. Сполуки піроло[1,2-с]імідазолу отримано в реакціях 2-аміно-4-арилімідазолів з арилметиліденпохідними ациклічних СН-кислот або їх синтетичними попередниками. Реакція 1,3-диполярного циклоприєднання належить до класичних реакцій органічної хімії і займає одне з головних місць у відтворенні структурно складних мотивів, зокрема, важкодоступних алкалоїдів зі спіропіролідин-3,3'-оксоіндольним остовом. Серед проблем теоретичного характеру, що виникають при дослідженні процесів циклоприєднання, найважливішими є дослідження стереоселективності та регіоспрямованості утворення продуктів реакцій, особливо у випадку використання несиметричних диполярофілів. Сполуки 5H-піроло[1,2-с]імідазольного ряду представлені серед морських піролоімідазольних алкалоїдів, однак даних щодо синтезу спіроструктур з даним остовом дуже мало. Поєднання 2-оксоіндольного остову та піроло[1,2-с]імідазольної системи є цікавим, адже дозволяє відтворити будову їх природних аналогів. Використання невивчених раніше реагентів у синтезі

спіропіролідин-3,2'-, 3,3'-оксоіндолів та піроло[1,2-с]імідазолів, з'ясування тонкої хімічної будови і перетворень цільових сполук мають теоретичне і практичне значення, що в повній мірі відповідає критерію актуальності.

2. **Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу Т.Л. Павловської виконано у відповідності до науково-дослідних робіт відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» у рамках наступних наукових тем: «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); «Синтез нових представників гетероциклічних сполук на основі оптично активних природних речовин та їх аналогів» (№ держреєстрації 0113U001413); «Розробка методів синтезу нових хемотипів лікоподібних азотовмісних гетероциклічних сполук» (№ держреєстрації 0116U001209).

3. **Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту.** Робота складається зі вступу, огляду літератури та чотирьох розділів, у яких викладено результати власного дослідження, загальних висновків, списку літературних джерел, що містить 160 найменувань та двох додатків.

В огляді літературних даних проведено детальний аналіз і систематизовано відомі на момент виконання дослідження методи синтезу спіропіролідин-3,3'-оксоіндолів, спіропіролідин-3,2'-оксоіндолів та піроло[1,2-с]- і -[1,2-а]імідазолів за реакціями 1,3-диполярного циклоприєднання та багатокомпонентних реакцій. Показано, що існує нестача даних щодо використання в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання ациклічних аліфатичних  $\alpha$ -амінокислот та передбачення регіоспрямованості циклоприєднання.

Власні результати викладено в чотирьох розділах дисертації. Роботу ретельно сплановано, вдало відібрано об'єкти дослідження. Другий розділ присвячений дослідженню 1,3-диполярного циклоприєднання азометин-ілідів на основі ізатинів та ациклічних  $\alpha$ -амінокислот до симетричних диполярофілів. В третьому розділі виконано великий об'єм синтетичної роботи щодо одержання спіропіролідин-3,2'-оксоіндолів та спіропіролізидин-3,2'-оксоіндолів реакцією 2-оксоіндолоазометин-ілідів з несиметричними диполярофілами та наведено результати теоретичних розрахунків. Четвертий розділ дисертації присвячений розробці методів синтезу піроло[1,2-с]імідазолів, в тому числі і спіросполучених з 2-оксоіндольним остовом. Також в дисертації обговорено нове перегрупування, досліджено хімічні властивості нових сполук. Обговорення одержаних результатів містить переконливі докази та підтверджено аналітичними даними. Останній п'ятий розділ є описом досліджень антидіабетичної активності синтезованих сполук

4. **Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.** Наукова новизна роботи не викликає сумнівів і за своєю сутністю і змістом повністю відповідає спеціальності 02.00.03 – органічна хімія:

- розроблено регіоселективні методи синтезу нових похідних спіропіролідин-3,2'- та -3,3'-оксоіндолів і піроло[1,2-с]імідазолу шляхом однореакторних багатокомпонентних конденсацій;
- досліджено хімічні перетворення 3а',6а'-дигідро-2'Н-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трионів, зокрема, реакції алкілування, ацилування, нітрузування;
- доведено, що використання невивчених раніше похідних акрилової кислоти (акриламідів, (E)-3-арил-2-ціаноакриламідів, (E)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів, ароїлакрилових кислот та арилметиліденпіроиноградних кислот) як несиметричних 1,3-диполярфілів у реакціях [2+3]-циклоприєднання до 2-оксоіндолазаметинілідів забезпечує регіоселективність перебігу цих процесів;
- виявлено, що нове сигматропне перегрупування супроводжує перетворення 2'-бензоїл-2-оксогексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-карбонових кислот на 3-[5-арил-2,3-дигідро-1H-піролізин-6-іл]індолін-2-они;
- доведено утворення нових гетероциклічних систем – 6'-заміщених 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазолів] у реакціях 2-аміно-4-арилімідазолів з ізатинами та ациклічними СН-кислотами.

**5. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.** Автор опрацювала препаративно прийнятні методи синтезу нових похідних спіро(піролідин-3,2'-оксоіндолів), спіро(піролізидин-3,2'-оксоіндолів) та частково гідрогенізованих конденсованих та спіросполучених похідних піроло[1,2-с]імідазолу на основі реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання та реакціях 2-аміно-4-арилімідазолів з арилметиліденпохідними ациклічними СН-кислот або їх синтетичними попередниками. До основних теоретичних аспектів можна віднести вивчення регіоспрямованості та стереоселективності вищезазначених процесів, виявлення нового перегрупування.

Практичне значення полягає у розробці селективних методів синтезу ряду нових гетероциклічних сполук, зокрема спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'-(1H,3'H,5'H)-трионів, 1'-метил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідин]-3'-карбосамідів, 2-оксо-1',2',5',6',7',7а'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-2'-карбоксамідів, 3'-ароїл-1'-метил-2-оксоспіро[індолін-3,2'-піролідин]-4'-карбонових кислот, 2'-ароїл-2-оксо-1',2',5',6',7',7а'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-карбонових кислот, 2-оксо-2-(1'-(4-хлорофеніл)-1',2',5',6',7',7а'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-2'-іл)-2-ацетатних кислот, 5-аміно-3-(ариліденаміно)-1,7-діарил-7H-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилів, 5-аміно-3-(бензиліденаміно)-1-трет-бутил-7-феніл-7H-піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрилу, 5-аміно-1,7-діарил-3-(ариліденаміно)-7H-піроло-[1,2-с]імідазол-6-карбоксилатів, 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбонітрилів, 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арилспіро[індолін-3,7'-спіро[1,2-с]імідазол]-6'-карбоксамідів, 3',5'-діаміно-1-алкіл-2-оксо-1'-арил-спіро[індолін-3,7'-піроло[1,2-с]імідазол]-6'-карбоксамідів.

Запропоновано способи хімічної модифікації спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'-трионів та піроло[1,2-с]імідазолів, що може бути використано в подальшому удосконаленні активних речовин для потреб медичної та фармацевтичної хімії. У роботі представлено 113 нових спіропіролідин-3,2'- та -3,3'-оксоіндолів і піроло[1,2-с]імідазолів, що належать до близьких структурних аналогів алкалоїдів з відповідними остовами.

Проведений *in silico* скринінг синтезованих спірооксоіндолів методом молекулярного докінгу в програмі AutoDock 4.2 на 3D моделях ферменту 11 $\beta$ -HSD1 – актуальної мішені при розробці антидіабетичних лікарських препаратів, виявив чотири найактивніші сполуки, які пройшли випробування *in vitro* та *in vivo* за показниками антиоксидантної та гіпоглікемізуючої активності. В експерименті на моделях цукрового діабету 2 типу у щурів вивчено комплексні антидіабетичні властивості сполуки з ряду 3a',6a'-дигідро-2'H-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-трионів, що свідчить про доцільність пошуку речовин з антидіабетичною активністю серед похідних зазначеного ряду.

5. **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, не викликає сумнівів та забезпечено використанням доцільних фізико-хімічних методів доведення будови органічних сполук, таких як ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  із залученням COSY, NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - та гетероядерних HSQC, HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  кореляцій, рентгеноструктурних досліджень. Висновки є логічно обґрунтованими і відповідають поставленим завданням та викладені автором чітко та коректно. Наукова значимість одержаних результатів є незаперечною.

6. **Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** Зміст дисертації та автореферату дають повну інформацію про об'єм наукової роботи автора. Публікації дисертантки відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія. Це п'ять статей у міжнародних фахових виданнях. Результати роботи було також презентовано на десяти спеціалізованих наукових зібраннях.

Зміст автореферату є ідентичним до основних положень дисертації та повною мірою відображає суть роботи.

7. **Зауваження та загальна оцінка дисертації.** Дисертація і автореферат викладені ясно, результати експериментів подані відповідно до існуючих вимог. Проте після детального знайомства з роботою у мене виник ряд зауважень та побажань – як суто редакційних, так і більш серйозних змістовних:

– Так, зокрема, навряд чи можна назвати вдалою нумерацію сполук – у розділі 2 вона як і у попередньому огляді літератури знову розпочинається з одиниці і тим самим тільки додає зайвої плутанини. Крім того, часом одні і ті ж реагенти мають різні номери, причому на одній сторінці (наприклад, саркозин на сторінці 37). Часом нумерація замісників під схемами не співпадає з їх номерами в структурних формулах на самій схемі (стор. 63).

– Префікси, що характеризують структурні особливості молекули (*транс-*, *цис-*), автор наводить то українською, то англійською мовами. Вважаю, що в дисертації це слід робити однотипно, тобто однією мовою і, зрозуміло, державною. Те ж саме стосується і назв реагентів, розчинників та умов реакцій в синтетичних схемах.

– Дивно, але у огляді літератури автор посилається всього лише на один патент, та й той дуже застарілий – 1980 року. Не думаю, що слід було нехтувати таким важливим джерелом інформації, яким є патенти. Особливо у плані практичного застосування досліджуваного типу сполук.

– При обговоренні даних літератури часом бракує критичної оцінки, яка була б особливо доречною у тих випадках, коли одна публікація суперечить іншій (стор. 55).

– З приводу хімічної термінології не можу не зупинитися на термінах «адукт» чи «циклоадукт». Автор користується ними дуже часто без усяких на те підстав, називаючи так всі проміжні та кінцеві продукти досліджуваних ним трикомпонентних конденсацій, які насправді не є ні адуктами, ні циклоадуктами.

– Стосовно будови описаних у роботі сполук зауважень не маю – автор продемонструвала добре володіння сучасними методами аналізу, доречно і вміло користується ними у своїх дослідженнях. Разом з тим, твердження щодо селективності чи регіоспрямованості перебігу досліджуваних реакцій, або ж щодо відсутності утворення речовин альтернативної чи ізомерної будови інколи виглядають не зовсім переконливо. А все тому, що всі ці побічні продукти ніхто особливо і не шукав – принаймні таких даних у роботі, на жаль, немає. Стандартна процедура проведення синтезів досить проста: прокип'ятили суміш реагентів, охолодили, осад відфільтрували, перекристалізували, проаналізували. Чистоту виділених продуктів підтвердили ТШХ (щоправда, жодної величини  $R_f$  я в дисертації не знайшов). А що залишилось у розчині? Мені здається, було б дуже цікаво хоча б вибірково дослідити склад маточних розчинів, особливо у тих випадках, коли виходи одержаних речовин складали 40 відсотків і навіть менше.

– Багато питань викликає 5 розділ, присвячений прогнозу та експериментальному вивченню біологічної активності синтезованих сполук. По-перше, не зрозуміло, на підставі чого з усього різноманітного масиву зі 113 одержаних речовин для первинного віртуального скринінгу як потенційні інгібітори ферменту 11 $\beta$ -гидроксистероїд-дегідрогенази було відібрано тільки 12 сполук, причому однотипних за будовою, а до реальних фармакологічних випробовувань дійшло ще менше – 7. Навіщо було синтезувати решту 111 сполук, тим більше, що для докінгових розрахунків наявність самих речовин взагалі не потрібна? По-друге, вже перше тестування показало, що відібрані сполуки у дозі 50 мг/кг порівняно з глібенкламідом у дозі 1 мг/кг виявлять дуже слабкий гіпоглікемічний ефект і навряд чи заслуговують на подальше дослідження. Однак, тестування продовжили, але вже у порівнянні зі значно менш активним препаратом метформіном, який, до речі, структурно і за

розчинністю дуже далекий від спіропіролідин-3,2'-оксіндолів і тому як референс-препарат досить сумнівний. При цьому чомусь вивчається сполука **5e**, хоча згідно з даними таблиці 5.3 найбільш активною була сполука **5d**. В результаті виявилось, що відібрана сполука за одними показниками діє на рівні метформіну, за іншими – значно йому поступається. Тому говорити про якісь перспективи пошуку нових анти-діабетичних засобів серед спіропіролідин-3,2'-оксіндолів на підставі настільки незначних досліджень, на мій погляд, не зовсім коректно.

Проте всі ці зауваження не зменшують досягнень дисертантки та не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

В цілому, слід визнати, що дисертація Павловської Тетяни Леонідівни на тему «Синтез і хімічні властивості конденсованих та спіросполучених похідних піролу» є завершеною науковою працею 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 липня 2013 року, зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року та № 567 від 27 липня 2016 року) та регламентуючим документам МОН України щодо наукового рівня дисертації, кількості та обсягу публікацій та повноти опублікування матеріалів роботи і особистого внеску здобувача, які встановлені для кандидатських дисертацій, а її автор, Павловська Тетяна Леонідівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

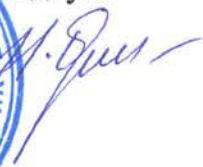
Офіційний опонент:

Доктор хімічних наук, професор,  
професор кафедри фармацевтичної хімії  
Національного фармацевтичного  
університету МОЗ України



І. В. Українець

Власноручний підпис д.х.н. І.В. Українець засвідчую  
Учений секретар НФаУ  
кандидат хімічних наук, доцент

І. В. Орленко