

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктора хімічних наук, професора Журавель Ірини Олександрівни на дисертацію Мурликіної Марини Володимирівни «Аміноазоли у керованих багатокомпонентних реакціях за типами Дьобнера, Грьобке та Угі», 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. Задача конструювання молекул будь-якої будови і будь-якої складності в сучасній практиці органічного синтезу вирішується досить ефективно і раціонально шляхом впровадження новітніх технологій синтезу, альтернативних методів активації реакцій, створення нових каталітичних систем, розширення арсеналу методів контролю за реакційним процесом і, головне, можливістю усвідомленого впливу на його перебіг.

Однак, такий могутній синтетичний апарат піднімає низку як теоретичних, так і практичних проблем, для подолання яких потребуються системні і ретельні дослідження. Зокрема це стосується керування спрямованістю багатокомпонентних реакцій. Особливої ваги такі результати набувають за необхідності розробки методології зміни напрямку мультикомпонентного процесу із застосуванням параметрів, що досить легко контролюються, а отже, можуть бути масштабовані у виробництво.

Представлена дисертаційна робота Мурликіної М. В. присвячена актуальній проблемі сучасного органічного синтезу – встановленню та аналізу закономірностей перебігу багатокомпонентних реакцій низки аміноазолів в реакціях з альдегідами і СН-кислотами чи ізоціанідами, а також розробці способів керування цими процесами. Реалізовані у роботі напрями, а саме, залучення аміноазолів в гетероциклізації типу реакцій Дьобнера, Грьобке та Угі, вивчення впливу будови реагентів та реакційних факторів на перебіг реакцій, розробка та впровадження селективних методик синтезу окремих класів сполук є логічним продовженням розвитку харківської наукової школи органічної хімії. Тому безперечно зазначене дослідження є своєчасним та в повній мірі відповідають критерію актуальності.

– 2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано у відповідності до планових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» в рамках наступних наукових тем «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).

3. Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту.

Дисертаційна робота складається із вступу, п'яти розділів, висновків та списку літератури. Загальний обсяг дисертації становить 221 сторінку. Робота ілюстрована 44 схемами, 33 рисунками та 13 таблицями. Перелік використаної літератури, який викладено на 41 сторінці, включає 348 найменувань.

В огляді літератури (36 сторінок) проведено аналіз і систематизовано відомі трикомпонентні реакції за участю аміноазолів, ароматичних альдегідів та СН-кислот з утворенням анельованих систем. Значну увагу приділено багатокомпонентним процесам за участю аміноазолів та ізоціанідів, зокрема циклізації за Грьобке та реакції Угі. Показано, що ряд комбінацій в цих перетвореннях все ще залишаються поза увагою дослідників, також існують прогалини в розумінні можливостей впливу на напрямок таких реакцій.

Власні результати викладено в чотирьох розділах дисертації, останній з яких є експериментальною частиною.

В другому розділі дисертації розглянуто можливі напрямки взаємодії 5-аміно-3-арилпіразолів, саліцилових альдегідів та піровиноградних кислот і розроблено способи керування їх направленістю. Зокрема автором проаналізовано декілька способів активації процесу (термічний нагрів, мікрохвильове та ультразвукове опромінення) та доведено можливість спрямування реакції в бік утворення як піразоло[4,3-с][1,5]бензоксазоцин-4-карбонових кислот, так і [3,4-*b*]піридин-4-карбонових чи 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот.

Продуктами аналогічних перетворень за участю 3-аміно-1,2,4-триазолу, в залежності від температури і терміну перебігу реакції можуть бути - [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові або [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонові кислоти. В окрему групу виділено подібні конденсації за участю метокси- або гідроксизаміщених бензальдегідів та арилпіровиноградних кислот, які, в залежності від умов спрямовуються в бік утворення [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот або 3-гідрокси-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-онів.

У третьому розділі розглянуто перебіг мультикомпонентних реакцій за участю 2-аміноазолів та ізоціанідів. В ході дослідження взаємодії 5-амінопіразол-4-арилкарбоксамідів, ароматичних альдегідів та алкілізоціанідів в умовах конденсації Грьобке автором встановлено вплив будови вихідних альдегідів та структури ізоціаніду на кінцевий результат взаємодії.

Вивчення поведінки 3-аміно-5-метилізоксазолу в реакції Угі з ароматичними альдегідами, *трет*-бутилізоціанідом та фенілпропаргіловою кислотою дозволило розробити ряд селективних методик 2-арил-*N*-*трет*-бутил-2-(5-

метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів та 5-арил-3-*трет*-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів.

Автор також дослідила шляхи хімічної модифікації синтезованих сполук, зокрема 1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонових кислот, що дозволило значно розширити простір хімічно доступних молекул з базовою структурою 5-амінопіразолу.

У *четвертому розділі* наведено результати вивчення протимікробної та противірусної активності синтезованих речовин

П'ятий розділ дисертаційної роботи містить опис методик одержання нових речовин, їх фізико-хімічні та спектральні характеристики.

4. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, які викладені в дисертації, базуються на достатньому експериментальному матеріалі і не викликають сумніву. Для вперше одержаних сполук (128 сполук) наведено спектральні характеристики, дані елементного аналізу. Для доказу будови широко використано сучасні фізико-хімічні методи – спектроскопія ІЧ, ЯМР ^1H , ^{13}C , двовимірна спектроскопія; мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз. Основні наукові положення і висновки роботи знаходяться у відповідності до сучасних теоретичних положень органічної хімії. Висновки за окремими розділами є науково обґрунтованими, викладені автором чітко та коректно.

5. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. Наукова новизна роботи не викликає сумнівів і зумовлена, перш за все, представленими результатами вивчення реакцій гетероциклізації низки аміноазолів в багатокомпонентних взаємодіях за різних реакційних умов. Автору вдалось встановити ряд закономірностей перебігу гетероциклізації і запропонувати підходи до керування спрямованістю реакційного процесу.

Серед положень, що виносяться на захист, слід виділити декілька основних, що чітко характеризують новизну рецензованої роботи:

- автором доведено направленість взаємодії 5-аміно-3-арилпіразолів, піровиноградних кислот та саліцилових альдегідів за різних умов, в якій синтезовано нові типи гетероциклічних сполук:
 - в реакції з піровиноградною кислотою виділено 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4-карбонові кислоти та 1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбонові кислоти в залежності від температури реакційного середовища;
 - в реакції з арилпіровиноградними кислотами – 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти;
 - в реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу з гідрокси- та метокси-заміщеними бензальдегідами і піровиноградною кислотою в залежності від температури та терміну взаємодії – 4,5,6,7-тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонові кислоти або 4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-карбонові кислоти;

- в аналогічній реакції з арилпіровиноградними кислотами можливо утворення як 7-гідрокси-5,6-діарил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот, так і 3-гідрокси-1-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-1*H*-пірол-2(5*H*)-онів.
- ретельно досліджено трикомпонентну реакцію Грьобке за участю 5-аміно-*N*-арилпіразол-4-карбоксамідів, ароматичних альдегідів та алкілізоціанідів, в якій одержані раніше не описані 3-алкіламіно-*N*,2-діарил-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксаміди;
- досліджено хімічну поведінку 3-аміно-5-метилізоксазолу в мультикомпонентній реакції Угі та запропоновано схему подальших пост-перетворень із формуванням нових 2-арил-*N*-трет-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів та 5-арил-3-трет-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів;
- вперше проведено *in vitro* скринінг ряду синтезованих сполук та оцінено їх протимікробний та противірусний потенціал.

6. Теоретичне значення результатів дослідження. Автор опрацювала ряд оригінальних підходів до керування направленістю багатоконпонентних циклізацій, що важливо для теорії тонкого органічного синтезу. До основних теоретично важливих аспектів роботи слід віднести аналіз можливих шляхів перебігу низки мультикомпонентних взаємодій, обґрунтування можливості впливу на напрямок циклізації шляхом зміни певних реакційних параметрів, встановлення закономірностей перебігу гетероциклізацій 5-аміноазолів в умовах реакцій Дьобнера, Грьобке та Угі, оцінку впливу структурних особливостей вихідних реагентів на кінцеві продукти.

7. Практичне значення результатів дослідження полягає у розробці високоселективних препаративних методик синтезу ряду азоловмісних гетероциклічних систем, зокрема 10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5]бензоксазоцин-4- та 4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-, 7-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот, 3-алкіламіно-*N*,2-діарил-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразол-7-карбоксамідів, *N*-(1-арил-2-(трет-бутиламіно)-2-оксоетил)-*N*-(5-метилізоксазол-3-іл)-3-фенілпропаргіламідів, 2-арил-*N*-трет-бутил-2-(5-метилізоксазол-3-іламіно)-ацетамідів, 5-арил-3-трет-бутил-1-(5-метилізоксазол-3-іл)-імідазолідин-2,4-діонів, *N*-(1-арил-2-(трет-бутиламіно)-2-оксоетил)-6,*N*-діарил'-3-метил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-4-карбоксамідів. Спосіб одержання заміщених 3-арил-10,11-дигідро-4,10-метанопіразоло[4,3-*c*][1,5] бензоксазоцин-4(1*H*) карбонових кислот та похідних 2,6-діарил-7-гідрокси-5-(2-гідроксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот захищено патентами України. Запропоновано способи хімічної модифікації ряду синтезованих сполук, які відкривають шлях до подальшої оптимізації активних молекул для потреб, зокрема, медичної хімії.

У роботі наведено систематичне дослідження хімічних, фізико-хімічних властивостей близько 130 нових речовин.

8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Запропоновані дисертантом методики можуть мати практичне використання у наукових лабораторіях, які займаються розробкою ефективних і селективних методів синтезу нових молекул для технічних потреб, медичної хімії, агрохімії тощо.

9. Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Ознайомлення з авторефератом та науковими публікаціями дозволяє зробити висновок, що їх зміст дає повну інформацію про об'єм наукової роботи пошуковця. Статті дисертанта опубліковано в загально-визнаних міжнародних журналах – Tetrahedron, European Journal of Organic Chemistry та French-Ukrainian Journal of Chemistry. На способи одержання двох рядів сполук отримані патенти України. Результати роботи доповідались та обговорювались на 13 міжнародних та українських конференціях.

Зміст автореферату є ідентичним до основних положень дисертації.

10. Зауваження та загальна оцінка дисертації. В цілому дисертаційна робота Мурликіної М. В. є завершеним практичним дослідженням, яке позбавлене суттєвих хиб та принципових недоліків.

Робота написана грамотною українською мовою, хоча зустрічаються друкарські помилки (стор. 48, 50, 51, 118, 121), некоректні вирази (стор. 52, 54, 65, 69, 95, 108, 114), помилки в схемах перетворень (сх. 1.14, 1.17).

Разом з тим в результаті детального ознайомлення з текстом дисертації виникли ряд більш конкретних зауважень та побажань як до форми, так і до змісту представленого матеріалу.

1. За методикою одержання сполук **12** було використано еквімолярні кількості вихідних реагентів, виходи продуктів становлять понад 60%. Як Ви пояснюєте цей факт, адже у взаємодії беруть участь 2 еквіваленти 3-аміно-1,2,4-триазолу? Чому така реакція не відбувається за участю 5-аміно-3-арилпіразолів?

2. Яким чином, на Вашу думку, відбувається перетворення **13** → **14** і **13** → **15**?

3. Чи виділяли Ви сполуки **15** із реакційного середовища? Яким чином Ви встановлювали їх структуру?

4. На підставі яких аргументів Ви стверджуєте, що перетворення **16** → **17** «відбувається через розкладання тетрагідропохідних **16** до вихідних речовин»?

Зазначені зауваження суттєво не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому, яка є вирішенням окремої задачі в хімії гетероциклічних сполук – опанування способами керування направленістю багатоконпонентних конденсацій типу реакцій Дьобнера, Грьобке та Угі за участю низки аміноазолів.

На основі всього вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота **МУРЛИКІНОЇ Марини Володимирівни** «Аміноазоли у керованих багатоконпонентних реакціях за типами Дьобнера, Грьобке та Угі», є завершеною науковою працею і за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним та практичним

значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 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, які встановлені для кандидатських дисертацій, а її автор, Мурликіна Марина Володимирівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

доктор хімічних наук, професор,
завідувач кафедри клінічної біохімії,
судово-медичної токсикології та фармації
Харківської медичної академії
післядипломної освіти



І. О. Журавель