

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 Земляної Наталі Ігорівни «Конденсовані гетероцикли – продукти взаємодії аліфатичних єнонів з 3-аміно-1,2,4-триазолом та 5-амінопіразолом», 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

Хімія конденсованих азолоазинових систем на сьогодні чи не найпопулярніший напрямок сучасної органічної та медичної хімії. Завдяки наявності декількох точок рандомізації ці молекули демонструють практично безмежну здатність до хімічної модифікації; можливість поєднання в одній структурі декількох реакційно здатних угруповань надає змогу для подальшої функціоналізації та гетероциклізації. Також слід відмітити значний біологічний потенціал азолоазинів, що виводить цей клас сполук в лідери з розробки нових фармацевтичних агентів. Однак, як і будь-які широкомасштабні проекти, дизайн та розробка нових молекул для цілей медичної хімії потребує повного системного дослідження кожного з можливих хемотипів.

Рецензована робота є експериментальним дослідженням, яке присвячене розробці методів синтезу конденсованих та спіросполучених похідних триазоло[1,5-*a*]піримідинів та піразоло[3,4-*b*]піридинів в реакціях циклоконденсації 3-аміно-1,2,4-триазолів та 5-аміно-3-алкілпіразолів з аліфатичними єнонами та їх синтетичними попередниками.

Реалізовані у дисертаційній роботі напрями, а саме встановлення регіонаправленості взаємодії аміноазолів з рядом аліфатичних єнонів, з'ясування ймовірних шляхів подальших хімічних перетворень синтезованих циклічних систем, встановлення ізомерного складу продуктів циклізації в повній мірі відповідають критерію актуальності.

Дисертаційну роботу виконано у відповідності до планових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України у межах НДР: «Синтез нових представників гетероциклічних сполук на основі оптично активних природних речовин та їх аналогів» (№ державної реєстрації 0113U001413).

2 Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертаційна робота складається із вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку літератури і додатку. Загальний обсяг дисертації становить

173 сторінок і 3 сторінок додатку. Робота ілюстрована 84 схемами реакцій, 31 рисунком та 13 таблицями. Перелік використаної літератури, який викладено на 26 сторінках, включає 202 джерела.

В огляді літератури проведено аналіз і систематизовано дані щодо побудови низки азолоазинових систем на основі 3(5)-амінопіразолів та 3-аміно[1,2,4]триазолу в реакціях циклоконденсації з 2,3-ненасиченими карбонільними реагентами. Значну увагу приділено аналізу факторів, що обумовлюють регіонаправленість трикомпонентних взаємодій аміноазолів з альдегідами та метиленактивними сполуками. Показано, що питання направленості формування азинового циклу в таких реакціях при заміні розчинника і різних способах активації все ще є неоднозначним і потребує більш ретельного вивчення.

Оскільки гідроксиазолоазини досить часто розглядаються як прекурсори в одержанні різноманітних похідних, окремий розділ присвячено висвітленню підходів до хімічної модифікації цих сполук.

В другому розділі дисертації розглянуто направленість взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолів з 3-фенілпропеналем та 4-метилпент-3-ен-2-оном в умовах піперидинового каталізу. Автором проведено аналіз можливих шляхів гетероциклізації, встановлено співвідношення продуктів реакцій, структуру індивідуальних речовин доведено методами ЯМР, ІЧ-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу. З метою обґрунтування спрямованості більшості перетворень дисертант наводить ймовірні механізми взаємодій.

Автор також дослідила шляхи хімічної модифікації триазоло[1,5-*a*]-піримідин-7-олу, що дозволило значно розширити простір хімічно доступних молекул з зазначеною базовою структурою. Значну увагу приділено встановленню ізомерного складу продуктів реакції заміщення гідроксильної групи на амінну компоненту.

Третій розділ присвячено з'ясуванню направленості взаємодії 3-алкіл-5-амінопіразолів з альдегідами і низкою циклоалканонів – циклопентаном, циклопентан-1,3-діоном, 1,3-індандіоном, циклогексан-1,3-діоном та димедоном за різних умов. Автор детально дослідила вплив реакційних умов на напрямок гетероциклізації та запропонувала селективні способи одержання нових сполук – похідних 4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-ону, 4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-ону, піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінону.

В даному розділі також наведено інформацію щодо розробки субстанції з комплексною антидіабетичною дією, що фактично стало обґрунтуванням практичної доцільності синтезу сполук, які стали об'єктами дисертації. Результати досліджень щодо цукрознижуючої та антиоксидантної активності 3,7,7-триметил-4-(фенілвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону довели перспективність пошуку біологічно активних речовин, що впливають на розвиток цукрового діабету 2 типу, серед сполук даного класу.

Четвертий розділ роботи присвячено встановленню направленості взаємодії 5-амінопіразолів з заміщеними ізатинами та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном за різних умов.

3 Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Наукова новизна роботи не викликає сумнівів і зумовлена чітко сформульованими результатами вивчення реакцій гетероциклізації ряду аліфатичних єнонів з α -аміноазолами за різних умов.

Слід відзначити декілька положень, що чітко характеризують новизну рецензованої роботи:

- Практичним і теоретичним внеском слід вважати опрацювання та реалізацію підходів до регіоселективного синтезу нових 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, 7-амінозаміщених 5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро- та 5,5,7-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, 1-метил-5-арил-3,6,7,8-тетрагідроциклопента[*d*]піразоло-[3,4-*b*]піридинів, 3,7,7-триметил-4-(арилвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,6,7,8-тетрагідроциклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,10-дигідроіндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів.
- Автором доведено направленість взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу з 3-фенілпропеналем та 4-метилпент-3-ен-2-оном в умовах піперидинового каталізу; встановлено склад і структуру продуктів реакції.
- Запропоновано ймовірні механізми:
 - утворення 1-феніл-2-(7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-іл)етан-1-ону при нагріванні тетрагідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олу в морфоліні;
 - амінолізу і гідразінолізу 7-гідрокситриазолопіримідинів;
 - формування піразоло[3,4-*b*]піридин-4-спіроіндолінонів та 3-(5-амінопіразол-3-іл)-3-гідрокси-2-оксіндолінів в реакції 5-амінопіразолів із заміщеними ізатинами та 1,3-діоксан-4,6-діоном.
- Досліджено хімічні перетворення частково гідрогенізованих 5,5,7-триметил- та 5-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-олів, 3,7,7-триметил-4-феніл- та -4-(фенілвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів у реакціях з нуклеофільними та електрофільними реагентами;
 - Вперше в біологічному експерименті оцінено цукрознижувальну та антиоксидантну активність 3,7,7-триметил-4-(фенілвініл)-2,4,6,7,8,9-гексагідро-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-ону.

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. Для вперше одержаних сполук (95 речовин) наведено спектральні характеристики, дані елементного аналізу. Для доказу будови широко використано сучасні фізико-хімічні дослідження – спектроскопія ІЧ, ЯМР ^1H , ^{13}C , двовимірні спектроскопія; мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз. Основні наукові положення і висновки роботи базуються на одержаних експериментальних даних і знаходяться у відповідності до сучасних теоретичних положень органічної хімії.

Ознайомлення з авторефератом та науковими публікаціями дозволяє зробити висновок, що їх зміст дає повну інформацію про об'єм наукової роботи пошуковця. Статті дисертанта опубліковано у *Віснику Харківського національного університету*, *Журнале органічної хімії*, *Журналі органічної та фармацевтичної хімії*. Результати роботи доповідались та обговорювались на 7 міжнародних та українських конференціях.

Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації.

5 Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці препаративних методик синтезу ряду гетероциклічних сполук, зокрема ароїлпохідних частково гідрогенізованих 7-гідрокси- та 7-амінозаміщених [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, 5-арилциклопента[*d*]піразоло[3,4-*b*]піридинів, 4-(арилвініл)-5*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, 4-арилвініл-4,6,7,8-тетрагідро-циклопента[*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів, 3-алкіл-4-арилвініл-4,10-дигідриндено[1,2-*b*]піразоло[4,3-*e*]піридин-5(2*H*)-онів.

Запропоновано способи хімічної модифікації ряду синтезованих сполук, які відкривають шлях до подальшої оптимізації активних молекул для потреб медичної хімії.

За результатами фармакологічних досліджень визначено сполуку, перспективну як антидіабетичний засіб.

6 Зауваження та загальна оцінка дисертації

В цілому дисертаційна робота Земляної Н.І. є завершеним практичним дослідженням; загальна оцінка роботи є **позитивною**.

Робота написана грамотною українською мовою, хоча зустрічаються технічні та орфографічні помилки, невдалі вирази. До більш конкретних зауважень та побажань до змісту представленого матеріалу слід віднести наступні:

1. Назви дисертації, розділів 3 та 4 є занадто загальними для проведених досліджень.
2. В огляді літератури в деяких схемах перетворень не наведено пояснення щодо радикалів (стор. 33, 36, 41, 42, 46, 48, 50).
3. Не коректною є назва ізомерних форм сполук **16** як *цис*- і *транс*-.
4. Розділ 3.6 не відповідає вимогам загальної монографії Державної Фармакопеї України «Субстанції для фармацевтичного застосування».
5. У роботі є доволі значна кількість посилань на літературні джерела більш ніж 10-річної давнини. З чим це пов'язано?

Крім того, до автора дисертаційної роботи є декілька питань:

6. Чи була раніше встановлена структура сполуки **3a**, чи вивчалися її властивості? Що нового встановлено Вами?
7. За яким принципом було обрано вихідні реагенти для дослідження? Чим обумовлено вибір 3-аміно-1,2,4-триазолу для реакції з 3-фенілпропеналем та 4-метилпент-3-ен-2-оном (розділ 2), і вибір 3-метил-5-амінопіразолу для реакцій з альдегідами і циклоалканами (розділ 3) та каскадних перетворень з ізатинами (розділ 4)?
8. Як на Вашу думку, чому в реакції амінотриазолу **1** з 3-фенілпропеналем окрім основного продукту **3a** (47%) утворюється азометин **5** (26%), а в

реакції 1 з 4-метилпент-3-ен-2-оном в якості побічного виділено продукт N¹-алкілування 8?

9. В ході перетворення 3a → 13 звідки береться другий еквівалент 3-фенілпропеналю?
10. Чи є переваги в одержанні амінопохідних 16 прямим амінуванням сполуки 7 (виходи реакції, природа амінів)?

Зазначені зауваження суттєво не впливають на позитивну оцінку роботи.

7 Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Запропоновані дисертантом методи синтезу становлять практичну цінність зокрема для фахівців, які займаються пошуком і розробкою нових лікарських чи агрохімічних засобів. Окремі результати можуть бути впроваджені у навчальний процес вищих навчальних закладів хімічного та фармацевтичного профілю, зокрема при викладанні органічної та медичної хімії.

8 Висновок про відповідність дисертації вимогам

На основі вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертація Земляної Н. І. «Конденсовані гетероцикли – продукти взаємодії аліфатичних енонів з 3-аміно-1,2,4-триазолом та 5-амінопіразолом» є завершеною науковою працею і за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень в повній мірі 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 України № 656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року та № 567 від 27 липня 2016 року), а її автор, **ЗЕМЛЯНА Наталя Ігорівна**, заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

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



О. Журавель