

ВІДГУК

офіційного опонента, старшого наукового співробітника відділу оптично активних органічних сполук Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України», кандидата хімічних

наук Широбокової Марії Георгіївни

на дисертацію **БУЙ Ольги Дмитрівни "Реакції біциклічних похідних
піримідінтонів з 1,2-біелектрофілами".**

яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

1. Актуальність теми дисертації та її зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Один з таких, що інтенсивно розвивається протягом останніх десятиріч розділів органічної хімії, – хімія гетероциклів – й дотепер привертає значну увагу науковців з огляду на велику практичну цінність таких сполук, зокрема, можливість використання результатів досліджень у галузі медичної хімії. Одночасно вивчення фундаментальних аспектів хімії гетероциклічних сполук – селективності реакцій, таутомерії, реакційної здатності, стереохімії – завжди лишаються доречними, а інколи навіть стають обов'язковими, коли мова йде про структурний дизайн біологічно активних сполук. Саме тому вивчення взаємодії частково гідррованих хіназолінтонів з 1,2-біелектрофілами, запропоноване автором даної роботи, є актуальним, оскільки відкриває шлях до синтезу та дослідження реакційної здатності гетероциклів з декількома гетероатомами – нових потенційно біологічно активних сполук як об'єктів для подальших фармакологічних випробувань.

Робота, яку представлено на рецензію, є частиною планових досліджень кафедри органічної хімії ХНУ ім. В.Н.Каразіна в рамках бюджетних тем: «Конденсовані нітрогеномісні сполуки – продукти реакції циклоконденсації карбонільних сполук з азабінуклеофілами, квазидводимірні провідники та напівпровідники на основі сірковмісних сполук» (2000-2002 рр., № державної реєстрації 0100U003271), «Анельовані та спіроциклічні нітрогеномісні гетероцикли – продукти багатокомпонентної циклізації емонів з нуклеофільними реагентами» (2006-2008 рр., № державної реєстрації 0106U003108) та «Багатоядерні частково гідрровані азагетероцикли на основі карбонільних біелектрофілів. Їхній синтез і дослідження. Синтез і функціо-

налізачія дигідркованих азагетероциклів» (2003-2005 рр., № державної реєстрації 0103U004211).

2. Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертацію побудовано традиційно, вона складається із вступу, літературного огляду, трьох розділів власних досліджень, загальних висновків, переліку літератури, що налічує 85 джерел, та списку робіт автора за темою дисертації. Загальний обсяг рукопису становить 147 сторінок. Робота містить 39 рисунків та 24 таблиці.

В першому розділі (огляд літератури) автором проаналізовано літературний матеріал щодо методів побудови піримідинових і хіназолінових систем та подrobiць подальших хімічних перетворень зазначених сполук (реакції окислення, відновлення, гетероароматизації, алкілювання) із детальним обговоренням механізмів реакцій та структурних особливостей синтезованих гетероциклів. Також у цьому розділі представлено відомості щодо спектру біологічної активності сполук – структурних аналогів гетероцикліческих систем, що є об'єктами даного дисертаційного дослідження. Зміст огляду викладено чітко та послідовно, ілюстраційну частину розділу виконано акуратно.

В наступних трьох розділах викладено результати власних досліджень автора.

Другий розділ дисертації анонсовано як «ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ХИНАЗОЛИНТИОНОВ С 1,2-БИЭЛЕКТРОФИЛАМИ¹. Але насправді зміст цього розділу є дещо розширенним. Крім зазначених гетероциклізацій до його складу увійшло й обговорення особливостей одержання вихідних хіназолінтионів **1a-I** (піримідинтуону **2**) конденсацією тіомочевини з відповідними діариліденциклогексанонами (дібензиліденцикlopентаном) з детальним розглядом впливу структур цих синтонів (симетричних або несиметричних діариліденциклогексанонів) на будову одержаних продуктів, й наведено дані щодо S-алкілювання тіонів **1** (на основі симетричних кетонів) йодистим метилом. Також розглянуто можливі подальші хімічні перетворення продуктів взаємодії хіназолінтионів з 1,2-біелектрофілами (сполук ряду **7** та **14**), а саме: конденсації речовин **7** с ароматичними альдегідами, взаємодія похідних **14** з NBS.

Власне гетероциклізації частково гідркованих хіназолінтионів з 1,2-біелектрофілами представлено реакціями гексагідрокіназолінтионів на основі симетричних та несиметричних діариліденциклогексанонів **1a-I**, їх бензоаналогів **10**, пірид[4,3-*d*]піримідинтуонів **27**, **28** з α -галогенацетамідами, фенацилгалогенідами, α -хлор- β -карбонільними сполуками та естерами пропіолової й ацетилендикарбонової кислот як 1,2-біелектрофілами. Щоправда термін «гетероциклізація» у вищезазначених випадках не

¹ Тут і далі цитати з тексту дисертації наведено мовою, якою викладено рукопис, – російською.

зажди є коректним, оскільки реакції тіонів **1a-f** з α -галогенацетамідами (в ацетоні) та з етилпропіолатом не завершуються циклоконденсацією.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячено вивченю стереохімії відновлення гексагідрохіназолінтіонів та розгляду реакцій гетероциклізації на основі одержаних октагідрохіназолінтіонів. Так, показано, що відновлення тіонів **1a-e**, **39** та **10** відбувається борогідридом натрію у присутності трифтороцтової кислоти. Причому у всіх випадках утворюються переважно або виключно відповідні *транс*-стереоізомери продуктів.

Взаємодія відновлених хіназолінтіонів **38** з α -хлор- β -дикарбонільними сполуками приводить до утворення одного типу позіційних ізомерів тіазолохіназолінів **42** та **44**, тоді як реакція з фенацилбромідом веде до ациклічних солей будови **46** – продуктів приєднання за атомом сірки. Також регіоселективно відбувається взаємодія тіону **38** з диметилацетилендикарбоксилатом; будову одержаного продукту (**48**) встановлено за допомогою РСД.

У четвертому розділі викладено методики синтезу одержаних сполук, умови вимірювання їх фізико-хімічних і спектральних характеристик, а також результати позаекспериментального скринінгу досліджуваних сполук, який засвідчив перспективність виявлення серед них імуномодуляторів, регуляторів метаболізму, а також речовин, що виявляють анаболічну та протизапальну дію.

3. Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна поданої до захисту роботи визначається тим, що автором розроблено ефективний синтетичний шлях до неописаних раніше хіназолінтіазолонів – перспективних сполук для вивчення їх біологічної активності. Також виявлено чинники, які впливають на перебіг реакції S-алкілювання похідних хіназолінтіонів, що дозволяє керувати даною реакцією та одержувати як нециклічні, так і анельовані продукти. Розроблено ефективний і доступний метод відновлення гексагідрохіназолін-2-тіонів, строго доведено стереохімію одержаних октагідрохіназолін-2-тіонів, що дозволило запропонувати прийнятний механізм реакції відновлення.

4. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації

Розгляд матеріалів даної роботи в цілому показує, що всі розділі власних експериментальних досліджень виконано на високому науковому рівні з використанням адекватних фізико-хімічних методів (ІЧ спектроскопія, спектроскопія ЯМР, у тому числі двовимірна, мас-спектрометрія, елементний аналіз, РСД).

Запропоновані структури одержаних сполук охарактеризовані достатньою кількістю фізико-хімічних і спектральних даних. Наукові положення і висновки

дисертації базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих автором результатів. Загальні висновки викладені чітко і є науково обґрунтованими. Вважаю, що достовірність результатів і висновків заперечень не викликає.

Ознайомлення з авторефератом роботи та науковими публікаціями О.Д.Буй дозволяє зробити висновок, що їх зміст дає достатньо повну інформацію про обсяг наукової роботи автора. Основні результати роботи опубліковано у п'яти фахових виданнях (одна – у виданні, включенному до міжнародних наукометричних баз). Результати роботи доповідались та обговорювались на 7 українських та міжнародних конференціях.

Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації.

5. Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення мають запропоновані авторкою препаративні методи одержання анельованих 4-арилдигідропіримідин-2-тіонів, зручні шляхи їх хімічної модифікації алкілюванням, конденсацією з ароматичними альдегідами, гетероароматизацією, відновленням, що значно розширило синтетичну доступність вказаного класу речовин. Проведено віртуальний скринінг одержаних сполук для оцінки їх фармакологічного потенціалу. Результати, отримані при дослідженні реакційної здатності та встановленні просторової будови вивчених типів сполук, можуть бути застосовані як навчальні матеріали при підготовці посібників, лекційних курсів та практикумів для студентів хімічних спеціальностей.

6. Загальна оцінка дисертації та зауваження

Дисертаційна робота Буй О. Д. є завершеним дослідженням, яке не має істотних недоліків та принципових вад, тому загальну оцінку роботи можна визнати **позитивною**.

В цілому дисертацію написано грамотним язиком, у тексті дисертації якщо і зустрічаються друкарські помилки, але не значні і не потребують коментарю. Також привабливим виглядає, що в даній роботі головний акцент лежить саме на хімії органічних сполук, а відхиляння у бік фармакології є мінімальним і обмежується зазначенням біологічного потенціалу синтезованих речовин.

Втім саме детальне ознайомлення з текстом дисертаційної роботи дозволяє виокремити дискусійні моменти та висловити низку зауважень до змісту та форми наданого матеріалу.

1. На мою думку, завжди доречно до літературного огляду додавати обговорення патентної ситуації щодо об'єктів свого дослідження, оскільки динаміка патентування засвідчує наявність (або відсутність) комерційного інтересу до певного

класу сполук (наприклад, з боку фармацевтических компаній), що може бути мірилом практичної значимості вибраного напрямку дослідження.

2. Оскільки задачами дисертаційного дослідження не передбачалось обговорення зв'язку між структурою одержаних сполук та їх фармакологічною дією, дещо здивим виглядає посилання на потенційну біологічну активність на початку майже кожного підрозділу рукопису, що стосувався синтезу (пірозд. 2.1, 2.2, 2.3, розд. 3). Тим більше, що немає переходу до принципово нового класу сполук.

3. Як було зазначено раніше, не зовсім коректну назву має розділ 2, тому що реальний зміст цього розділу є значно ширшим. Крім того, розбивка по підрозділах теж не є вдалою. Так, назва підрозділу 2.1 («Взаємодействие частично гидрированных хиназолинтионов с амидами α -галогенуксусной кислоты») на с. 45 є зайвою, тому що далі йде не пов'язаний з назвою текст, а зазначену взаємодію описано у підроздилі 2.1.2 «S-Алкилирование хиназолинтионов».

4. Висновок «Несиметричный монодиметиламинодиенциклогексанон з тіосечовиною реагує регіоселективно...» потребує додаткової аргументації, оскільки вихід продукту **3b** є тільки 37%, що не дозволяє застосовувати термін «селективність». Цілком ймовірно, можливий альтернативний продукт залишається у фільтраті через, наприклад, крашу розчинність.

5. Виявлено незначну, але розбіжність між схемою в дисертації (с. 50) та авторефераті (с. 5). В першому випадку наведено, що утворюються сполуки **4a,d,e** або **5a,b,c**, проте зі схеми, що в авторефераті, витикає, що гетероароматичні продукти **5a,b,c** утворюються при окисненні **4a,d,e**.

6. Виникла плутанина з нумерацією атомів при обговоренні структури **35a** (рис. 2.21, с. 85 дис., рис. 5, с. 12 автореф.) У тексті є посилання на номери атомів карбону (на жаль на рисунку атоми не пронумеровано), причому, наскільки зрозуміло, «...метиленова група при C(6) відносно фенільної групи при C(4)...» та «...C(7)-метиленова група та фенільне кільце у C(5)...» – сказано про ті ж самі атоми.

7. В тексті дисертації (с. 92) при обговоренні будови сполук **38a-e** вказано, що «Сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C этих соединений отнесены при помощи двумерных гомоядерных ^1H - ^1H (COSY, NOESY) и гетероядерных ^1H - ^{13}C (HSQC, HMBC) корреляционных спектров (рис. 3.2.)». Але рисунок 3.2 містить тільки ЯМР ^1H і ^1H - ^1H (COSY) спектри сполуки **38a**.

8. Рисунки спектрів 2.5 (с. 53), 2.6, 2.7 (с. 54), 2.8 (с. 55), 2.9 (с. 57), 2.17 (с. 71) конче дрібні та майже нечитабельні.

Проте всі ці зауваження не є принциповими і не знижують якості виконаної роботи.

7. Висновок про відповідність дисертації вимогам.

На основі всього вищевикладеного можна зробити висновок, що перелік і порядок розв'язуваних у роботі задач логічний і достатній для досягнення поставленої мети. Дослідження сплановано чітко, рукопис оформлено акуратно, у відповідності до вимог. Висновки коректні, принципових заперечень не викликають. Автореферат побудовано вдало, він є достатньо інформативним, насыченим схемами, що відображають синтетичну суть дослідження, за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Таким чином, вважаю, що дисертація Буй Ольги Дмитрівни на тему "**Реакції біциклічних похідних піримідінтонів з 1,2-біелектрофілами**" є завершеною науковою працею і за своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків, новизною одержаних результатів, обсягом виконаних експериментальних досліджень, теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам п.п. 9, 11 та 12 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., а її автор, **Буй Ольга Дмитрівна**, заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

старший науковий співробітник
відділу оптично активних органічних сполук
Державної наукової установи
«Науково-технологічний комплекс
«Інститут монокристалів»
Національної академії наук України,
кандидат хімічних наук

М. Г. Широбокова

Підпис Широбокової М.Г. засвідчує

Заст. вченого секретаря
кандидат хімічних наук



I.Б.-Х.Щербаков