

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Швець Олени Григорівни

«5-МЕТИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*]ПІРИМІДИНИ ТА СПОРІДНЕНІ
СПОЛУКИ: СИНТЕЗ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ»,

яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність теми

Реакція Біджинеллі є одним з перших прикладів багатокomпонентних процесів у синтезі органічних сполук та залишається стійким трендом органічної хімії навіть після майже 150 років після її відкриття та першої публікації результатів взаємодії бензальдегіду, ацетооцтового естеру та сечовини. Легкість її проведення та велика кількість точок рандомізації у піримідинах Біджинеллі робить цю взаємодію ідеальним предметом для досліджень. Треба відзначити наразі велику кількість публікацій у наукових журналах хімічної та медико-біологічної спрямованості, які присвячені піримідинам Біджинеллі, де обговорюються, зокрема, модифікація реагентів реакції Біджинеллі та самої взаємодії, умови проведення реакції, особливості її механізму, структурна модифікація продуктів. Незаперечним також є той факт, що похідні піримідину давно вже посіли чільне місце серед фармакологічних субстанцій, оскільки володіють широким діапазоном цінних видів біоактивності. Крім того, регулярно з'являються нові лікарські препарати, що вміщують піримідинове ядро, проводяться постійні дослідження щодо шляхів функціоналізації похідних піримідину.

Однією з ідеологій пошуку нових ефективних біологічно активних сполук є фармакофорний підхід, який базується на поєднанні в одній молекулі кількох фармакофорних фрагментів. З огляду на це, дуже вигідно виглядають об'єкти дослідження дисертаційної роботи, які поряд з піримідиновим циклом, містять також ядро 1,2,4-триазолу. Основною перевагою сполук на основі зазначеного гетероциклу є те, що вони виявляють низькі показники гострої токсичності одночасно з широким спектром фармакологічної дії. Зокрема 1,2,4-триазол широко використовується у медичній хімії для побудови молекул, які виявляють протигрибкову, антидепресивну, гепатопротекторну, ранозагоюючу та противірусну дію.

З огляду на вищезазначене дисертаційна робота Швець Олени Григорівни «5-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини та споріднені сполуки:

синтез та функціоналізація» є актуальною для двох важливих напрямів органічної хімії, що бурхливо розвиваються останніми десятиріччями – хімії гетероциклічних сполук та хімії біологічно активних сполук.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота Швець Олени Григорівни є складовою частиною науково-дослідних робіт, які виконуються на кафедрі органічної хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна в рамках держбюджетних тем «Функціоналізовані похідні азолоазинів. Синтез та дослідження» (№ держреєстрації 0114U006340); «Синтез 6-функціоналізованих дигідроазолоазинів» (№ держреєстрації 0115U005728); «Наносистеми та нанопорядковані матеріали: дизайн, фізико-хімічні характеристики, оптимізація умов використання у високих технологіях, медицині, аналізі» (№ держреєстрації 0116U000834); «Органічні модифікатори та іон-молекулярні системи і нові матеріали на їх основі для аналітичного та електрохімічного застосування» (№ держреєстрації 0118U002025).

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертаційна робота побудована традиційно і складається з анотації, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел та 1 додатку. Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках (обсяг основного тексту – 123 сторінки) та ілюстрована 9 рисунками, 96 схемами та 3 таблицями. Список використаних джерел містить 223 найменування.

Дисертаційна робота починається з *анотації*, яка оформлена згідно з вимогами наказу №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

У *вступі* розкрито актуальність, сформульовано мету і завдання дослідження, відображено наукову новизну, показано практичну цінність одержаних результатів.

Перший розділ присвячений узагальненню, систематизації та детальному аналізу літературних даних по методах синтезу, хімічних властивостях [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Приділена також увага підходам до синтезу β-кетосульфонів та β-кетосульфонамідів, а також одержанню 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів на їх основі. Огляд написаний вдало та критично, аргументовано поставлені задачі майбутнього дослідження.

У *другому розділі* дисертант сфокусувався на пошуку оптимальних умов для синтезу рядів 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-

4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, які містять електроноакцепторні групи у положенні 6, а також розкритті їх синтетичного потенціалу. Зокрема, досліджено реакції алкілування, окиснення та відновлення, що дозволило одержати похідні з 6-CH₂OH та 6-COOH фрагментами.

У *третьому розділі* описано синтез базової структури 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, що не містить замісників у положенні 6 гетероциклічного ядра. Слід зазначити, що до вирішення цього завдання автор підійшов різноманітно та запропонував 2 шляхи їх синтезу, а саме: а) деацильовання 6-ацетил-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів за умов лужного гідролізу; б) відновлення відповідних 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Хотілося б звернути увагу на те, що одержані сполуки є найбільш низькомолекулярними представниками ряду [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Наявність вільного положення 6 надало можливість автору дослідити взаємодію одержаних 5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів з рядом електрофільних реагентів: формілювання за Вільсмейєром-Хааком, нітрузування, взаємодію з халконами як 1,3-*C,C*-біселектрофілами.

Завданням *четвертого розділу* був цілеспрямований синтез 7-арил-5-(сульфонамідо)метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, які мають бути дуже цікавими об'єктами для подальших фармакологічних випробувань. Ця теза безпосередньо пов'язана з присутністю сульфонамідного фрагмента, який є відомим фармакофором та відповідальний за низку фармакологічних активностей. Для вирішення поставленого завдання автор обрав синтетичну стратегію, яка полягала у взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу з *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідами. На шляху вирішення цього завдання дисертантом було розроблено ефективні підходи до одержання проміжних *N,N*-діалкіл-β-гідроксисульфонамідів, *N,N*-діалкіл-β-кетосульфонамідів та власне *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідів; деякі з цих сполук було синтезовано вперше. Як і очікувалося, взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу з *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонамідами призвела до виділення цільових 7-арил-5-(сульфонамідо)метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, що, зокрема, дозволило упорядкувати неоднозначні літературні дані щодо взаємодії ароматичних альдегідів, *N,N*-діалкіл-β-кетосульфонамідів та 3-аміно-1,2,4-триазолу.

Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом повністю відповідає основним положенням дисертації.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Аналіз матеріалів дисертації в цілому показує, що всі розділи досліджень виконані на високому науковому рівні. Достовірність результатів синтетичних досліджень не викликає сумнівів, оскільки всі експерименти виконані з використанням сучасних загальноприйнятих методів і рекомендацій. Для встановлення структури вперше синтезованих сполук дисертантом використано сучасний пакет фізико-хімічних методів аналізу, що включає ІЧ-, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопію, мас-спектрометрію, елементний аналіз, рентгеноструктурні дослідження, тонкошарову хроматографію, що переконливо підтверджує їх будову, чистоту та індивідуальність.

Вибір та обґрунтування методів і напрямків дослідження, а також викладення дискусійних питань механізму та тонкої природи реакцій коректно і на сучасному рівні обговорено у роботі на основі системного використання зустрічного синтезу, глибокого аналізу сучасної наукової літератури, спектральних методів та рентгеноструктурного аналізу.

Положення та висновки, сформульовані у дисертаційній роботі, ґрунтуються на одержаних результатах. Висновки за окремими розділами та загальні висновки викладені автором чітко та коректно.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані у дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих результатів. Загальні висновки до дисертації викладені чітко, коректно, стисло і науково обґрунтовано.

Наукова новизна отриманих результатів.

Новизна основних результатів, що представлені у дисертаційній роботі, не викликає сумнівів. Серед важливих елементів новизни слід відзначити наступні:

- у загальному, автор запропонував нетривіальні та водночас ефективні підходи до синтезу низки нових низькомолекулярних білдинг-блоків, які містять каркас 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину та споріднених йому сполук, що безсумнівно є певним вкладом у хімію гетероциклів;
- проведено ретельне дослідження шляхів функціоналізації 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та споріднених їм сполук, що дозволило одержати ряди нових 4-алкіл-, 4-ацетил-, 6-нітросо-, 6-гідроксиметил-, 6-форміл-, 6-карбокси-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та відповідних ароматичних похідних;
- вперше показано, що деацилювання 7-арил-6-ацетил-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів в умовах лужного гідролізу призводить до утворення

тетрагідро[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хіназолінів, як результат каскадних перетворень;

- вперше одержано деякі проміжні продукти в синтезі триазоло[1,5-*a*]піримідинів, як то N,N-диметил-β-гідроксипропансульфонамід;

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Дисертаційна робота має теоретичне та практичне значення в галузі синтетичної органічної хімії та надає матеріал для подальших досліджень в області фармацевтичної хімії. Дисертантом, на мою думку, вирішене таке значне практичне завдання, як розробка простих препаративних методик синтезу низькомолекулярних 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, 5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів і споріднених сполук, які мають великий потенціал для подальшої модифікації/функціоналізації, деякі аспекти якого розкрито у представленій роботі. Одержані у процесі виконання роботи дані можуть бути використані для цілеспрямованого синтезу нових практично цінних сполук, зокрема фармацевтичної спрямованості, оскільки містять фармакофорні фрагменти з високим фармакологічним імпаком.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях

За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт: 6 статей у наукових фахових виданнях, з них 4 статті – у зарубіжних періодичних наукових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, що свідчить про безперечно високий рівень наукових досліджень; 13 тез доповідей на наукових форумах різного рівня. Вважаю, що опубліковані результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

Зауваження та загальна оцінка роботи

Загальна оцінка роботи є позитивною. Поставлені автором мета та завдання дисертаційного дослідження виконані на достатньому рівні. Проте хотілося б задати ряд дискусійних питань та вказати на недоліки дисертаційної роботи:

1. Чи не було спроби використати більший надлишок формальдегіду в умовах методу б, як у випадку ацетальдегіду, (с. 68, Таблиця 2.1), оскільки це також могло дати високі виходи цільової сполуки **2.1b**? Чи не було спроби використати у дослідженні інші аліфатичні альдегіди, окрім формальдегіду та ацетальдегіду?

2. На схемі 1.54 (огляд літератури) наведено відновлення за допомогою NaBH₄ структур, подібних до триазолопіримідинів **2.1**, з утворенням

4,5,6,7-тетрагідропохідних. При проведенні власних експериментів у цих умовах на прикладі сполуки **2.1b** вдалося виділити лише суміш продуктів. В чому відмінність між літературними даними та проведеним у дисертації експериментом?

3. Чи не було спроби провести алкілування похідних **2.1** не лише структурно простими алкілюючими реагентами, але й функціоналізованими похідними, такими як етилхлорацетат, акрилонітрил?

4. Метою розділу 3 був синтез 7-метил та 7-Н похідних, що не містять замісника у положенні 6. З огляду на це, незрозуміло, навіщо був проведений експеримент із застосуванням 7-(4-диметиламінофенільної) похідної (схема 3.3, с. 84). Чи були проведені експерименти з гідролізу з іншими 7-арил похідними **3.2**?

5. Не зовсім зрозуміло чому модельним об'єктом для формілювання сполук **3.1a,b** було обрано саме 5-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин **3.9** (підрозділу 3.2)? Навіщо у цьому випадку модельна сполука і чому одразу не провести експерименти зі сполуками **3.1**?

6. Було показано, що відновлення 6-COOEt-ТПМ **2.5a,c** за допомогою LiAlH_4 у ТГФ призвело до одержання з високими виходами відповідних 6-COOEt-ДТПМ (схема 2.8, с. 80). Чи можна розглядати цей спосіб як альтернативний до реакції Біджинеллі одержання цих сполук, як стверджує автор?

7. Чим можна пояснити факт існування сполуки **3.14** саме у вигляді оксиму **3.14a**, а не нітрузо-форми **3.14b** (схема 3.15, с. 92)?

8. Зважаючи на те, що одержані сполуки містять привабливі фармакофорні фрагменти, було б цікаво дослідити біоактивність синтезованих похідних.

9. У роботі зустрічаються невдалі вислови, граматичні та стилістичні помилки. Наприклад, «ізопропанол»; фраза «найперший експеримент»; використання позначення м.д. замість м.ч. Також присутні деякі друкарські помилки: наведена т. пл. сполуки **2.1b** 222-254°C (с. 70, Таблиця 2.2); замість сполуки **2.1f** на с. 73 (схема 2.2) наведено позначення **2.1h**; помилка на схемі 4.6 – замість позначення сполуки **4.5a** має бути **4.5b**; висловлювання «Натомість, відбулося відновлення вихідних сполук до відповідних ДТПМ **2.1b,f** з кількісним виходом (с. 80, схема 2.8)», зважаючи на вихід сполук **2.1b,f**; на с. 7 автореферату позначення сполук **5a,c** як 5-COOEt-ТПМ та 5-COOEt-ДТПМ **1b,f** замість 6-COOEt-ТПМ та 6-COOEt-ДТПМ.

Проте слід зазначити, що усі ці зауваження не є принциповими та не знижують цінність і значимість виконаної роботи.

Висновок про відповідність дисертації вимогам положення

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Швець Олени Григорівни «5-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини та споріднені сполуки: синтез та функціоналізація» є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, обсягом та повнотою досліджень, достовірністю результатів та висновків, теоретичним та практичним значенням, публікаціям у фахових виданнях, за рівнем виконання відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (зі змінами), а її автор Швець О.Г. заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук зі спеціальності 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри органічної хімії

Національного фармацевтичного університету,
доктор хімічних наук, професор

 Шемчук Л.А.

Підпис професора Шемчука Л. А. затверджую

Провідний фахівець з питань кадрової
роботи НФаУ



 Дверницька В. І.