

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
ПАВЛОВСЬКОЇ ТЕТЯНИ ЛЕОНІДІВНИ

на тему: «Синтез і хімічні властивості конденсованих та спіросполучених похідних піролу», подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційну роботу Павловської Тетяни Леонідівни присвячено розробці синтетичних підходів до синтезу нових похідних спіро(піролідин-3,2'-оксіндолів), спіро(піролізидин-3,2'-оксіндолів) 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 ациклічних СН-кислот або їх синтетичними попередниками. Реакція 1,3-диполярного циклоприєднання широко використовується при побудові п'ятичленних гетероциклів та належить до фундаментальних процесів органічної хімії і знаходить своє використання в синтезі аналогів природних речовин, зокрема, важкодоступних алкалоїдів зі спіропіролідин-3,3'-оксіндольним остовом. Однак часто виникає проблема стереоселективності та регіоселективності циклоприєднання, особливо у випадку використання несиметричних диполярофілів. Цікавими є сполуки 5H-піроло[1,2-с]імідазольного ряду, які також представлені серед морських піролоімідазольних алкалоїдів, особливо спіропоеднані, оскільки поєднання 2-оксіндольного залишку та піроло[1,2-с]імідазольної системи може наблизити до відтворення природних сполук обох структурних типів. Саме використання раніше невивчених компонентів багатокомпонентних реакцій в синтезі спіропіролідин-3,2'-, 3,3'-оксіндолів та піроло[1,2-с]імідазолів з потенційною біологічною активністю, з'ясування їх будови і хімічних властивостей мають теоретичне і практичне значення, що і визначає актуальність проведеного дослідження.

Дисертаційна робота Т.Л. Павловської є складовою частиною планових 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).

Робота складається із вступу, п'яти розділів, у яких викладено результати власного дослідження, загальних висновків, списку використаних джерел, що містить 160 найменувань та двох додатків. Здобувачка провела ретельний аналіз даних літератури щодо відомих на момент виконання

дослідження методів синтезу спіропіролідин-3,3'-оксіндолів, спіропіролідин-3,2'-оксіндолів та піроло[1,2-*c*]- і -[1,2-*a*]імідазолів. Наведені відомості дають достатньо повне уявлення про сучасний стан наукових проблем у обраному напрямку дослідження і обґрунтовують його актуальність. Роботу вдало сплановано, ретельно відібрано об'єкти дослідження. Здобувачкою виконано великий об'єм синтетичної роботи не тільки з одержання спіропіролідин-3,2'-оксіндолів та піроло[1,2-*c*]імідазолів, але й з обґрунтування нового перегрупування, дослідження хімічних перетворень нових сполук і їх біологічної активності. Аргументація, наведена при обговоренні одержаних результатів, переконлива та узгоджується з аналітичними даними.

При вирішенні поставлених завдань дисертанткою одержано нові наукові результати, які за своєю сутністю і змістом повністю відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія:

- розроблено способи синтезу раніше не описаних похідних спіропіролідин-3,2'- та -3,3'-оксіндолів і піроло[1,2-*c*]імідазолу шляхом багатокомпонентних конденсацій з високою регіоселективністю;
- досліджено хімічні властивості 3 α ,6 α '-дигідро-2'*H*-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-*c*]пірол]-2,4',6'(1*H*,3'*H*,5'*H*)-трионів, зокрема, перетворення у реакціях алкілування, ацилування, нітרוзування;
- доведено, що використання акриламідів, (*E*)-3-арил-2-ціаноакриламідів, (*E*)-3-арил-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів, ароїлакрилових кислот та арилметиліденпіровиноградних кислот як 1,3-диполярофілів у реакціях [2+3]-циклоприєднання до 2-оксіндолазометинілідів забезпечує регіоселективність перебігу цих процесів;
- виявлено нове сигматропне перегрупування, що супроводжує перетворення 2'-бензоїл-2-оксогексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-карбонові кислоти на 3-[5-арил-2,3-дигідро-1*H*-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-*c*]імідазолів] у реакціях 2-аміно-4-арилімідазолів з ізатинами та ациклічними СН-кислотами.

Одержані Т.Л. Павловською результати мають практичне і теоретичне значення. Зокрема, роботу присвячено розробці препаративно прийнятних методів синтезу нових похідних спіро(піролідин-3,2'-оксіндолів), спіро(піролізидин-3,2'-оксіндолів) та частково гідрогенізованих конденсованих та спіросполучених похідних піроло[1,2-*c*]імідазолу на основі реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання та реакціях 2-аміно-4-арилімідазолів з арилметиліденпохідними ациклічними СН-кислот або їх синтетичними попередниками. Регіоселективність та стереоселективність вищеназваних процесів забезпечують збагачення хімічного простору структурно-складними та різноманітними гетероциклічними сполуками із надійно встановленою будовою, що в подальшому сприяє ефективному пошуку серед них сполук з різними видами біологічної активності.

У роботі представлено 113 нових спіропіролідин-3,2'- та -3,3'-оксіндолів і піроло[1,2-*c*]імідазолів, що належать до близьких структурних

аналогів алкалоїдів з відповідними остовами. Запропоновано способи хімічної модифікації спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-*c*]пірол]-2,4',6'-трионів та піроло[1,2-*c*]імідазолів.

Проведено скринінг *in silico* синтезованих спірооксіндолів методом молекулярного докінгу в програмі AutoDock 4.2 на 3D моделях ферменту 11β-HSD1 – популярної мішені при розробці антидіабетичних лікарських засобів, який виявив чотири найперспективніші 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 3а',6а'-дигідро-2'*H*-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-*c*]пірол]-2,4',6'(1*H*,-3'*H*,5'*H*)-трионів. Одержані результати свідчать про раціональність пошуку речовин з даним видом активності серед похідних зазначеного ряду.

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням сучасних фізико-хімічних методів доведення будови органічних сполук, таких як ЯМР ¹H, ¹³C із залученням COSY, NOESY ¹H-¹H- та гетероядерних HSQC, HMBC ¹H-¹³C кореляцій, хроматографічних методів і доцільним використанням даних рентгеноструктурних досліджень. Висновки є логічним обґрунтуванням змісту дисертації і відповідають поставленим завданням. Наукова значимість одержаних результатів є незаперечною.

Головні положення дисертації повністю викладені у фахових виданнях, які 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.

Автореферат дисертації є достатньо інформативним, насиченим схемами та ілюстраціями, що відображають суть синтезу і результати рентгеноструктурних досліджень, і повною мірою відповідає змісту роботи.

Зауваження та побажання. Дисертація і автореферат викладені ясно, результати експериментів подані у відповідності до існуючих вимог. Проте після знайомства з роботою виникли наступні зауваження та побажання:

- при дослідженні хімічних властивостей спіропіролідиноксіндолів 5 (розділ 2, стор. 63) автором проведено алкілювання і ацилювання. Зазначено, що тривале кип'ятіння цих сполук з алкіл- або арилгалогенідами у ДМФА приводить до утворення алкілпохідних 7, проте арилпохідних не приведено, то може арилгалогеніди не використовувалися? Вірогідно, при ацилюванні сполук 5 (стор. 66-67) доцільним було б також використання хлорангідридів карбонових кислот;
- при дослідженні циклоприєднання ароїлакрилових кислот до 2-оксіндолазаметинілідів (розділ 3, стор. 91) автором, з метою з'ясування будови побічних продуктів було синтезовано дигідропіролізиніндоли 19а-с (схема 3.5, стор 98) в більш жорстких умовах та висловлено думку про механізм (стор. 100) їх утворення, який базується на декарбосилуванні попередньо утворених спірооксіндолів 16. Проте не зрозуміло, чому автором не було проведено пряму реакцію 16→19 (за умов кип'ятіння сполук 16 в

водно-спиртовому розчині). До того ж можливим може бути і проходження паралельного процесу поряд з реакцією 1,3-диполярного циклоприєднання.

- в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання автором постульовано регіоселективне утворення спіропродуктів, але незрозумілим є, чи проводився детальний аналіз реакційної суміші на наявність інших ізомерів у випадку циклоприєднання несиметричних диполярофілів (похідних акрилової кислоти) до 2-оксіндолазометинілідів;

- автор зазначає, що розщеплення азометинового зв'язку при одержанні незаміщених карбонітрилів 35 (розділ 4, схема 4.13, стор. 156) можливе лише при одночасному використанні малонітрилу та триетиламіну. Втім, якщо трьохкомпонентну конденсацію ароматичних альдегідів, 2-аміно-4-арилімідазолів та малонітрилу (схема 4.2, стор. 143) одразу проводити у присутності триетиламіну, то це, вірогідно, запобігло б утворенню суміші продуктів 35, 36 чи азометинів 36.

- по тексту дисертації подекуди зустрічаються описки і т. і., наприклад стор. 90, останній абзац: «...цикли дигідроіндолу та піролідину розгорнуті відносно один відносно іншого, таким чином, що...», стор. 156 «...36, в той час як малонітрил – нуклеофіл, який зв'язує ароматичниц альдегід...».

Проте ці недоліки не є суттєвими, оскільки вони не ставлять під сумнів новизну дослідження, основні наукові висновки та положення, винесені Т.Л. Павловською на захист.

В цілому, слід визнати, що дисертація Павловської Тетяни Леонідівни на тему «Синтез і хімічні властивості конденсованих та спіросполучених похідних піролу», 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 України № 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.

Опонент

доктор хімічних наук, доцент,
завідувач кафедру органічної хімії,
біохімії та мікробіології

Національного технічного університету

«Харківський політехнічний інститут» МОН України

О.В. Циганков

Власноручний підпис д.х.н. О.В. Циганкова засвідчую

Вчений секретар Вченої Ради НТУ «ХПІ»

Доктор технічних наук, доцент

О. Ю. Заковоротний

