

ВІДГУК

офіційного опонента доктора хімічних наук, доцента
Циганкова Олександра Валерійовича на дисертаційну роботу
ВОДОЛАЖЕНКО МАРІЇ ОЛЕКСАНДРІВНИ
на тему: «Однореакторна послідовна взаємодія 1,3-дикарбонільних СН-кислот з N,N-диметилформаміду диметилацеталем та метиленактивними нітрилами», 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. Дисертаційну роботу Водолаженко Марії Олександрівни на тему: «Однореакторна послідовна взаємодія 1,3-дикарбонільних СН-кислот з N,N-диметилформаміду диметилацеталем та метиленактивними нітрилами» присвячено розробці ефективних синтетичних підходів до синтезу нових сполук та збільшення молекулярного різноманіття, оскільки це одні з пріоритетних задач сучасної органічної хімії. Для досягнення цієї мети акцент робився на дослідження однореакторних послідовних взаємодій з використанням поліфункціональних сполук. Для можливості керувати спрямованістю процесів та селективно отримувати різні типи продуктів з обмеженого набору вихідних реагентів робилася дуже детальна оптимізація умов синтезу. Для цього використовувався широкий арсенал методів, в тому числі неklasичні методи активації хімічних процесів (мікрохвильова та ультразвукова активація). Це дозволило збільшити матрицю варіабельності умов хімічних реакцій та відкрити шляхи для ефективної реалізації синтетичного потенціалу реагентів у всіх можливих напрямках. Досліджуючи однореакторну послідовну взаємодію циклічних або ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот, ДМФДМА та метиленактивних нітрilів різноманітної будови, були розроблені нові методи синтезу похідних 2-пірону, 2-піридону та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридину. Такі продукти є цікавими для подальших досліджень, оскільки містять структурні фрагменти, притаманні різноманітним природним та синтетичним сполукам із широким спектром біологічної активності. Для більш детального розуміння суті досліджуваних перетворень були проведені кінетичні дослідження та квантово-хімічні розрахунки, які дозволили більш точно та обґрунтовано запропонувати механізми досліджуваних перетворень. Також за допомогою проведених досліджень були з'ясовані деякі спірні у літературі питання стосовно відносної стабільності досліджуваних сполук та напрямків циклізацій. Аргументація, наведена при обговоренні одержаних результатів, переконлива та узгоджується з аналітичними даними. Розширення синтетичного потенціалу зазначеної однореакторної послідовної взаємодії, а також вивчення ключових стадій досліджуваних перетворень та встановлення будови отриманих сполук мають теоретичне і практичне значення, що і визначає актуальність проведеного дослідження.

Дисертаційна робота М. О. Водолаженко є складовою частиною планових науково-дослідних робіт відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» у рамках наступних наукових тем: «Дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокомпонентних та лінійних реакцій» (№ держреєстрації 0110U000487), «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), «Розробка новітніх методів синтезу та очищення гетероциклічних речовин з використанням неklasичних методів активації» (№ держреєстрації 0113U001412), «Розробка методів синтезу нових хемотипів лікоподібних азотовмісних гетероциклічних сполук» (№ держреєстрації 0116U001209).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертаційній роботі. Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням сучасних фізико-хімічних методів доведення будови органічних сполук, таких як ЯМР ^1H , ^{13}C із залученням NOE та гетероядерних HSQC, HMBC ^1H - ^{13}C кореляцій та хроматографічних методів. Висновки є логічним обґрунтуванням змісту дисертації і відповідають поставленим завданням. Наукова значимість одержаних результатів є незаперечною.

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

- детально досліджено однореакторні послідовні взаємодії циклічних та ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та метиленактивними нітрилами у водному середовищі та показано, що:
 - при введенні у реакцію циклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот та ціаноацетаміду або його N-заміщених похідних в умовах кислотного каталізу у воді селективно утворюються 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксаміди, а за відсутності кислоти у водному середовищі – N1-заміщені 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрили;
 - для селективного утворення 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-a]хінолін-6-іл ціанідів при використанні циклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот та 2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)ацетонітрилу вода є оптимальним розчинником для більшості випадків;
 - при застосуванні ациклічних β -кетоестерів та 2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)ацетонітрилу в умовах каталізу піперидином при мікрохвильовому нагріванні продуктами є 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-a]піридин-2-карбоксилати, а в умовах каталізу метилатом натрію при кімнатній температурі – натрію 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-a]піридин-1-олати, які утворюють 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-a]піридин-4-карбонітрили після обробки кислотою.

- зроблено квантово-хімічне моделювання таутомерної поведінки 4-ціанобута-1,3-дієнолів/2-імінопіранів та впливу специфічних взаємодій з молекулами розчинника на відносну стабільність таутомерів у вакуумі, середовищі ДМСО та ацетону із використанням 1:1 комплексів з молекулою розчинника; показано, що таутомерні рівноваги 5,6,7,8-тетрагідро-2-імінопіранів аналогічні відомим для 2-імінокумаринів, це дозволило зробити обґрунтоване припущення про проміжне утворення таких імінопіранів як інтермедіатів у гетероциклізаціях 4-ціанобута-1,3-дієнолятів;

- запропоновано узагальнені механізми реакцій між циклічними і ациклічними 1,3-дикарбонільними СН-кислотами, ДМФДМА та метиленактивними нітрилами (ціаноацетамідом або його N-заміщеними похідними та 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилом), які пояснюють варіативність перетворень у різних умовах.

4. Теоретичне та практичне значення результатів досліджень. Одержані М. О. Водолаженко результати мають практичне і теоретичне значення. Завдяки зробленим дослідженням суттєво розширено можливості синтезу гетероциклічних систем 2-піридонового та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинового рядів в рамках методології «зеленої хімії». Завдяки детальному дослідженню однореакторних послідовних взаємодій між 1,3-дикарбонільними СН-кислотами, ДМФДМА та ціаноацетамидами розроблено препаративні методики синтезу похідних 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксаміду та 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбонітрилу. Введення у реакцію 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилу як метиленактивного нітрилу дозволило розробити нові методики синтезу 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанідів, 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилатів та 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрилів. Розроблені методики дозволили отримати більшість синтезованих речовин із чистотою вище 95% без додаткової очистки. Загалом синтезовано 80 сполук, раніше не описаних у літературі.

Серед синтезованих сполук були знайдені інгібітори SIRT1 та протеїн кінази СК2.

5. Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Головні положення дисертації повністю викладені у фахових виданнях, які відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія. Це чотири статті у міжнародних наукових фахових виданнях та одна стаття у науковому фаховому виданні України. Результати роботи було також презентовано на двадцять одному спеціалізованому науковому зібранні різного рівня.

6. Зміст та оформленні дисертації та автореферату, завершеність дисертації в цілому. Зауваження та побажання.

Дисертаційна робота складається зі вступу, шести розділів, у яких викладено літературний огляд та результати власного дослідження, загальних висновків, списку використаних джерел, що містить 299 найменувань, та двох додатків.

В літературному огляді (*розділ 1*) здобувачка провела ретельний аналіз даних літератури щодо відомих на момент виконання дослідження аспектів стабільності та напрямків гетероциклізації 4-ціанобута-1,3-дієнолятів, методів синтезу 2-піронів та 2-піридонів, а також прикладів реакції між циклічними та ациклічними карбонільних СН-кислотами, ДМФДМА та 2-ціанометилбензімідазолом та аспектів біологічної активності сполук, що містять 2-піроновий, 2-піридоновий та бензімідазольний фрагменти. 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, обґрунтовано доцільність та актуальність запланованих досліджень.

Другий розділ присвячено розробці однореакторного тристадійного селективного методу синтезу 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідів. Було встановлено, що задля запобігання утворення побічних похідних 2-піридону необхідно проводити реакцію при охолодженні дозволяє. Це дозволило отримати з 55 похідних 2-пірону (виходи 42-96%), із чистотою близько 70% продуктів більше 90%. Виходячи із експериментальних та літературних даних було запропоновано два можливі варіанти механізму реакції утворення 2-піронів, для обох припускається проміжне утворення 2-імінопіранового похідного як інтермедіату.

У *третьому розділі* обговорено розробку однореакторного тристадійного селективного методу синтезу N1-заміщених 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилів з урахуванням принципів зеленої хімії. Завдяки проведеним дослідженням вдалося суттєво знизити (в порівнянні із раніше розробленою в групі методикою) кількість піперидину, який використовується як каталізатор на стадії утворення проміжних єнолятів, та відмовитися від нагрівання. Було показано ключову роль водного середовища в активації амідної групи, що дозволяє більш точно керувати напрямком гетероциклізації 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та ціаноацетамідом або його N-заміщеними похідними: у водному середовищі реакція спрямовується у бік утворення 2-піридон-3-карбонітрилів, а в ізопропанолі, як відомо з літературних даних, спостерігається утворення 2-піридон-3-карбоксамідів. Виходи синтезованих сполук вищі за раніше опубліковані (55-85%), чистота більше 95%. Дисертанткою виконано ретельне дослідження структури отриманих сполук, особливо у випадку отримання продуктів у вигляді сумішей ізомерів, а також кінетичні дослідження стадії циклізації проміжних єнолятів у 2-піридон-3-карбонітрили, що дозволило стверджувати, що концентрація піперидину входить у константу швидкості досліджуваного перетворення, а молекула піперидину приймає участь у перехідному стані. Встановлено, що реакцію прискорюють чинники, які сприяють депротонуванню амідної групи та запропоновано можливий механізм перетворення.

Четвертий розділ присвячено дослідженню впливу природи вітрильної компоненти на хід перебігу однореакторної взаємодії циклічних та ациклічних карбонільних СН-кислот, ДМФДМА та метиленактивного нітрилу. Дисертанткою було встановлено, що вода є оптимальним

середовищем для більшості випадків при введенні в реакцію циклічних 1,3-дикетонів та 2-ціанометилбензімідазолу, при цьому селективно утворюються 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціаніди.

При застосуванні ациклічних СН-кислот разом із 2-ціанометилбензімідазолом спостерігалось зниження регіоселективності перетворення. Напрямок взаємодії залежить від природи основи, яка використовується як каталізатор. Так, каталіз піперидином призводить до взаємодії кетогрупи β-кетоестеру та NH-групи бензімідазолу з утворенням 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилатів, а більш сильна основа, MeONa, призводить до утворення 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олатів (в циклізації приймають участь естерна група вихідних СН-кислот та NH-група бензімідазолу), які після обробки кислотою дають 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрили.

За допомогою методів двовимірної ЯМР ¹H (HMBC, HSQC) спектроскопії було однозначно з'ясована регіоспрямованість досліджуваного перетворення, яка досі біла спірним питанням у літературі.

У *п'ятому розділі* описано етапи проведення та результати квантово-хімічних розрахунків. Отримані дані свідчать про те, що для ароматичних та аліфатичних серій таутомерів 2-іміно-2*H*-піранів спостерігаються однакові тенденції у відносній стабільності у різних середовищах. Специфічні взаємодії розчинена речовина–розчинник (особливо класичні водневі зв'язки) в аліфатичній серії сильніші, а нівелювання ациклічної та іміноформ за енергією більш різке при переході від одного середовища до іншого. Найбільш значний ефект спостерігається при розрахунку відповідних 1:1 комплексів іміно- та ациклічних форм з однією молекулою ДМСО в РСМ (у середовищі ДМСО). Дисертанткою встановлено, що головним фактором, який є причиною цього та який впливає на кільчасто-ланцюгову таутомерію, є енергія специфічних взаємодій між молекулами розчинника та протонодонорними групами ациклічної та циклічної форм, тоді як енергія сольватації в середовищі ацетону недостатня для стабілізації відкрито-ланцюгової форми, внаслідок чого в цьому середовищі не спостерігається досліджуваної таутомерної рівноваги.

У *шостому розділі* описано обладнання для синтезу й аналізу продуктів, умови проведення реакцій, спектрометричних вимірювань, визначення фізико-хімічних характеристик, описано програми та обґрунтовано вибір методу для проведення різних етапів квантово-хімічних розрахунків. Наведено розроблені методики синтезу усіх отриманих сполук та їх фізико-хімічні та спектральні характеристики.

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

Зауваження та побажання. Дисертація і автореферат викладені ясно, результати експериментів подані у відповідності до існуючих вимог.

Загальна оцінка роботи – *позитивна*. Проте після знайомства з роботою виникли наступні зауваження та побажання:

- здобувачка у тексті дисертаційної роботи характеризує знайдені оптимальні умови синтезу і як метод, і як методика. Доцільнішим є більш точне застосування цих понять.
- у другому розділі дисертаційної роботи запропоновано механізм утворення 2-піронів, в якому постулюється проміжне утворення 2-імінопіранових похідних, структурних аналогів 2-імінокумаринів. Чи були спроби виділення таких 2-імінопіранів, анельованих неароматичним кільцем?
- в рамках пошуку оптимальних умов синтезу для досліджень використовувалися ізольовані піперидинієві солі 4-ціанобута-1,3-дієнолятів. Чи були спроби застосувати інші основи, окрім піперидину, для синтезу таких солей?
- по тексту дисертації подекуди зустрічаються описки і т.і., наприклад стор. 5 «Теоретичне моделювання 1:1 комплексів досліджуваних структур із молекулами розчинника показав, що...», стор. 44 «... похідних, яким притаманна протидіабетична активність (Рис 1.5)», стор. 47 «... тритоном В (гідроксид бензилтриметиламмонію) в суміші диметилформаמידу та метанолу (метод В)», стор. 59 «Такі амідни на прикладі реакції з ацетом були досліджені...», стор. 70 «Продукт також охарактеризовано спектрами ЯМР ¹H, ¹³C, масс та елементним аналізом», стор. стор. 104 «...та 2-ціанометилбензімідазол **1.5.8** в одакових умовах призводить до продуктів різної спрямованості (Схема 4.1)», стор. 118 «... тоді як при низьких температурах також спостерігалось утворення не ідентифікованих домішок (табл. 4.2, записи 25, 26)».

Проте ці недоліки не є суттєвими, оскільки вони не ставлять під сумнів новизну дослідження, основні наукові висновки та положення, винесені М. О. Водолаженко на захист.

7. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Запропоновані дисертантом методи синтезу можуть мати практичне використання у наукових лабораторіях, які займаються пошуком біологічно-активних речовин та питаннями теоретичної та прикладної хімії. А також верифікована модель для квантово-хімічних розрахунків може бути в подальшому використана для дослідження стабільності та таутомерії подібних систем.

8. Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.

В цілому, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Водолаженко Марії Олександрівни на тему «*Однореакторна послідовна взаємодія 1,3-дикарбонільних СН-кислот з N,N-диметилформаמידу диметилацеталем та метиленактивними нітрилами*», є закінченою науково-дослідною роботою і 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 24.07.2013, зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 та № 1159 від 30.12.2015 та № 567 від 27.07.2016) та вимогам Міністерства освіти і науки України до кандидатських дисертацій, а її автор Водолаженко Марія Олександрівна заслуговує присвоєння ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Опонент

доктор хімічних наук, доцент,
завідувач кафедрою органічної хімії,
біохімії та лакофарбових матеріалів та покриттів
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, професор


О. Ю. Заковоротний

