

ВІДГУК

офиційного опонента доктора хімічних наук, професора Александрової Катерини Вячеславівни на дисертацію Коломейцева Дмитра Олеговича «Гетероциклізації на основі тієно[2,3-d]піримідинів», подану до спеціалізованої вченого ради Д 08.078.03 ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Синтез молекул близьких за структурою до природних речовин, що відіграють ключову роль у певних біохімічних процесах, є одним з найбільш перспективних підходів до створення нових лікарських засобів. В цьому аспекті увагу вчених привертають різноманітні конденсовані гетероциклічні системи із ядром піримідину.

На сьогодні відома значна кількість піримідинів, анельованих різноманітними гетероциклами. Серед них особливо виділяються тієно[2,3-d]піримідини як вихідні сполуки для комбінаторного синтезу бібліотек речовин. Багато із синтезованих сполук даного класу активно досліджуються через високу біологічну активність. Проте не всі синтетичні методики є адаптованими до потреб комбінаторного синтезу. Тому встановлення таких умов синтезу, які б дозволяли залучати різноманітні субстрати та мінімізувати вплив характеру замісників на проходження реакцій, проводити реакції у м'яких умовах за короткий час з високим виходом і бажано без виділення проміжних інтермедиатів є важливим завданням органічного синтезу.

Робота Коломейцева Д. О. виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Міністерства освіти і науки України за держбюджетною

темою «Нові синтетичні методи дизайну нітроген- та сульфурвмісних біологічно-активних сполук» (№ держреєстрації 0115U003159).

СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНОСТІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ.

Робота виконана на сучасному науковому рівні. Для досягнення поставленої мети були використані наступні методи: хімічний синтез, тонкошарова хроматографія, елементний та рентгеноструктурний аналіз, ІЧ-, ЯМР-¹H, ¹³C, мас-спектрометрія та квантово-хімічні розрахунки (метод DFT в базисному наборі атомних функцій def2-TZVPP за допомогою програмного комплексу PC GAMESS 7.0)

Виходячи з вищевикладеного, вважаю наведені результати експериментальних досліджень достовірними та обґрунтованими.

НОВИЗНА ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Для реалізації поставленої мети автором було одержано низку гетероциклічних систем: тією[2',3':4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазинів, бензотіено[3,2-e][1,2,4]триазоло[1,5-c]піримідинів, бензотіено[2,3:4,5]-піримідо[6,1-b]хіназолінів.

Велике практичне значення мають встановлені автором результати алкіловання похідних тією[2,3-d]піримідин. Так, дисертантом було встановлено, що алкіловання тією[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів завжди відбувається по атому N³ піримідинового кільця внаслідок утворення найбільш термодинамічно вигідних сполук, тоді як відповідних 4(3H)-тіонів та 4(3H)-селенонів – по найбільш нуклеофільним атомам Сульфуру чи Селену.

Коломейцевим Д. О. показана можливість використання реакції селективної гетероциклізації гідразиногідро[1]бензотіено[2,3-d]піримідинів з широким набором замісників та нове застосування етилових естераів ацилпіровиноградних кислот в органічному синтезі. Автором запропоновано та обґрунтовано механізм синтезу перспективних похідних 1,2,4-триазинів та

1,2,4-триазолів з вихідних гідразиногідро[1]бензотіено[2,3-d]піримідинів у кислому середовищі.

Слід відзначити роботу автора в напрямку уточнення структур вже відомих речовин. Так, дисертантом за допомогою спектральних даних доведені структури піразолу **3.6a** та гідразиду **3.7a**, а за допомогою рентгеноструктурного аналізу вперше встановити, що сполука **2.6a** та її аналоги представляють собою 4-гідразиноциклопента(гекса)-[4,5]тіено[2,3-d]піримідини.

Коломейцевим Д. О. досліджена можлива модифікація хімічної структури 4-хлор-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотіено[2,3-d]піримідинів. На прикладі сполуки **2.3a** ним були одержані речовини, що містять у своїй структурі конденсовані окрім бензотіено[2,3-d]піримідинового фрагменту також імідазольний та хіноліновий гетероцикли.

Дисертантом детально досліджено мас-спектри синтезованих речовин, а також запропоновано характер їх фрагментації під дією електронного удару, що має важливе теоретичне значення і дозволяє передбачити реакційну здатність окремих функціональних груп та переважний напрямок хімічних перетворень. Безумовну цінність являють одержані під час доведення будови ^1H ЯМР- та ^{13}C ЯМР-спектри синтезованих речовин, що доповнюють бібліотеку спектрів органічних сполук.

ПОВНОТА ВИКЛАДУ ОСНОВНИХ РЕЗУЛЬТАТИВ В НАУКОВИХ ФАХОВИХ ВІДАННЯХ.

За результатами експериментальних досліджень, наведених у дисертації, автором опубліковано 12 наукових праць, в тому числі у 2 статтях у журналах, що входять до наукометричних баз даних, у 3 статтях у журналах, що включені до переліку наукових фахових видань України і 7 тезах доповідей у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конференцій. Публікації повністю відображають зміст дисертаційної роботи.

СТРУКТУРА ТА ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ.

Дисертація має стандартну для синтетичних робіт структуру і оформленна відповідно до вимог Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника.

Перший розділ (огляд літератури) присвячено ґрунтовному аналізу наявних у сучасній науковій літературі відомостей про методи синтезу та властивостей тією[2,3-*d*]піримідинів. Детально розглянуто хімічні модифікації кожного з гетероцикліческих фрагментів тієнопіримідинів, що приводить до утворення нових важливих поліконденсованих гетероцикліческих систем на основі піримідину. Приділено увагу отриманню різноманітних конденсованих тієнопіримідинів, зокрема похідних нових гетероцикліческих систем, які важко синтезувати іншими методами, із використанням доміно-реакцій, які є важливим інструментом у молекулярному дизайні тієнопіримідинів. Аналіз даних дозволив авторові обрати актуальній напрямок та об'єкти досліджень.

В другому та третьому розділах представлені результати власних досліджень автора з синтезу похідних тією[2,3-*d*]піримідинів. Слід звернути увагу на використання квантово-хіміческих розрахунків для встановлення напрямку алкілювання тією[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-онів.

Автором також було встановлено вірогідний механізм утворення раніше невідомих піримідотриазинів, що включає в себе попереднє протонування атома Нітрогену N¹, що приводить до дестабілізації триазинового циклу з наступним його розкриттям і подальшою рециклізацією до продуктів, аналогічних продуктам перегрупування Дімрота.

Методики, наведені в експериментальній частині – грамотні та послідовні і не викликають сумнівів. Для доведення будови автором обрано адекватні сучасні фізико-хімічні методи.

Автореферат повністю відповідає змісту та структурі дисертації.

Дисертаційна робота добре оформлена та структурована, висновки до розділів та до роботи в цілому є логічними і чіткими.

Проте при аналізі дисертаційної роботи виникли деякі зауваження та запитання:

1) Загальні зауваження щодо оформлення роботи

– В таблицях зустрічаються назви стовпців, що розташовані посеред самої таблиці (наприклад, таблиця 3.1, таблиця 3.3). Це значно погіршує сприйняття наведених даних. Натомість автору доцільніше було б пронумерувати стовпці в шапці таблиць, і повторювати нумерацію при переході таблиць на наступну сторінку.

– Таблиці, що містять інформацію щодо рентгеноструктурного аналізу сполук доцільніше було б винести в додатки.

– В таблицях, що містять інформацію щодо спектральних характеристик синтезованих сполук відсутні структурні формули речовин, що ускладнює сприйняття даних.

– В роботі зустрічаються друкарські та механічні помилки. Наприклад, на сторінці 99 в назві таблиці 3.3 "сполукт 3.28а" замість "сполуки 3.8а". На сторінці 90 присутнє посилання на таблиці 2.7 та 2.8, а не на таблиці 3.1 та 3.2.

2) Розділ 1

– Автор акцентує увагу на те, що існує два основні способи одержання тією[2,3-*d*]піримідин. Проте з даних літератури, в тому числі з тих, на які посилається сам дисертант, відомий третій шлях синтезу даних сполук – перегрупування з інших конденсованих гетероцикліческих систем. На мій погляд, доцільно було б також описати даний метод в літературному огляді.

3) Розділ 2

– Сполуки **2.4a-c** та **2.5a-c** структурно відрізняються лише екзогетероатомом (Сульфуром та Селеном відповідно). Проте на сторінці 40 сполуки **2.4a-c** відносять до тією[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-тіони, а сполуки **2.5a-c** до бензотією[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-селенонів.

– Викликає питання доцільність таблиць 2.2 та 2.3. Наприклад, в таблиці 2.3 наведено лише ^{13}C ЯМР-спектральні характеристики лише однієї сполуки. При цьому для ^{13}C ЯМР-спектрів виділено цілий стовпчик таблиці. Оскільки, в даному підрозділі наведена досить невелика кількість сполук, раціональніше б було привести дані таблиць в текстовому форматі, як це було здійснено автором в розділі 3.

– З метою з'ясування причин напрямку алкіловання тією[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-ону автором було здійснено розрахунки N^1 -, N^3 - та O^4 -метильованих похідних. Проте викликає питання, чому дисертантом для підкріплення свого висновку не були проведені розрахунки інших алкіл заміщених, в першу чергу бензильованих, тією[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-онів.

– Дисертант акцентує увагу на те, що алкіловання тією[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-онів відбувається за атомом Нітрогену N^3 , про що свідчить присутність в ІЧ спектрах цих сполук полос поглинання амідної карбонільної групи при 1681 cm^{-1} . Проте по-перше, самі ІЧ-спектри одержаних сполук в дисертації не приведені. По-друге, наявність полос поглинання амідної карбонільної групи автором приведено лише для сполук **2.7a** та **2.8a**, а не для всіх алкільованих похідних. По-третє, дані полоси лише підтверджують, що алкіловання тією[2,3-*d*]піримідин-4(3Н)-онів не відбувається за атомом Оксигену в положенні 4. Адже при алкілованні за атомом Нітрогену N^1 вони також були б присутні.

– При описі протимікробних властивостей одержаних сполук, автором не приведені номери тест-штамів мікроорганізмів, не вказано на базі якої лабораторії були здійснені дослідження, а також відсутні жодні висновки, щодо взаємозв'язку "будова-активність" одержаних речовин.

4) Розділ 3

– В таблиці 3.1 відсутні спектральні характеристики сполуки **3.1d** (^1H ЯМР- та ^{13}C ЯМР-спектри). Проте в тексті розділу наявні посилання на ці дані.

– Таблиця 3.2 виходить за поля.

– Результати можливої модифікації 4-хлор-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотіено[2,3-d]піримідинів **2.3a-b** доцільніше було б привести в другому розділі.

– На схемі 3.15 представлена взаємодія сполуки **2.3a** з гліцином, а не сполук **2.3a-b**.

– На сторінці 111 автор описує розширення знайденого їм перегрупування на прикладі взаємодії гідразинів **2.6a-b** з хлорангідридом монохлороцтової кислоти, що привело до очікуваних продуктів. Проте на представлений схемі, а також надалі в тексті, дисертант представляє реакцію лише зі сполукою **2.6a**.

РЕКОМЕНДАЦІЙЩОДО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТИВДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.

В результаті проведення дисертаційних досліджень автором отримані нові теоретично та експериментально обґрунтовані результати в галузі синтезу анельованих нітрогенвмісних гетероцикліческих систем тіено[2,3-d]піримідинового ряду, в тому числі, на основі перегрупувань, аналогічних перегрупуванню Дімрота. Розроблені автором препаративні методики синтезу, визначені фізико-хімічні характеристики одержаних сполук є теоретичною та практичною основою для подальших наукових досліджень у цьому напрямку.

ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВИМОГАМ П. 11 «ПОРЯДКУ ПРИСУДЖЕННЯ НАУКОВИХ СТУПЕНІВ І ПРИСВОЄННЯ ВЧЕНОГО ЗВАННЯ СТАРШОГО НАУКОВОГО СПІВРОБІТНИКА»

Підсумовуючи наведені факти, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Коломейцева Дмитра Олеговича «Гетероциклізації на основі тіено[2,3-d]піримідинів», є закінченою науковою працею; за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків відповідає вимогам п.11 Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника,

затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. щодо кандидатських дисертацій, а її автор Коломейцев Дмитро Олегович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри біологічної хімії

Запорізького державного

медичного університету,

доктор хімічних наук, професор

