

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктора хімічних наук, професора Журавель Ірини Олександрівни на дисертацію **Залізної Катерини Володимирівни «Реакції на основі продуктів перегрупувань 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро-[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону»**, 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**

Перегрупування та рециклізаційні перетворення гетероциклів на сьогодні найпопулярніший напрямок сучасної органічної та медичної хімії. Перебіг таких реакцій не завжди однозначний і передбачуваний. В більшості випадків хіміки-синтетики мають справу з каскадними процесами, а у випадку багатокомпонентних взаємодій їх векторність зростає в рази.

Таким неординарним перетворенням можна вважати перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією реактиву Вільсмайєра-Хаака, що було відкрито та набуває постійного розвитку в стінах ДВНЗ УДХТУ на кафедрі ТОРФП. Адже практично кожен раз при переході до нових структурно споріднених функціоналізованих піримідин-4-онів автори одержують нові перетворення і виділяють нові продукти. Також слід відмітити значний пласт роботи, що проводиться з метою дослідження хімічного потенціалу кожного з можливих хемотипів кінцевих продуктів цих реакцій.

Реалізовані у роботі напрями, а саме, залучення нових систем в перетворення в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака, вивчення реакційної здатності продуктів цих реакцій, розробка та впровадження селективних методик синтезу окремих класів сполук є логічним продовженням розвитку дніпровської наукової школи проф. Маркова В.І. Тому безперечно представлені дослідження є своєчасними та в повній мірі відповідають критерію актуальності.

Дисертаційну роботу виконано у відповідності до планових досліджень Українського державного хіміко-технологічного університету за темами «Закономірності утворення Нітроген- та Сульфурвмісних гетероциклів. Нові перегрупування в умовах реакції Вільсмайєра» (№ державної реєстрації 0112U002060) та «Нові синтетичні методи дизайну Нітроген- та Сульфурвмісних біологічно-активних сполук» (№ державної реєстрації 0115U003159).

## 2 Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел. Загальний обсяг дисертації становить 162 сторінки. Робота ілюстрована 62 схемами та 28 рисунками, містить 2 таблиці. Перелік використаної літератури, який викладено на 18 сторінках, включає 153 джерела, з яких 121 латиною.

У *вступі* обґрунтовано актуальність роботи та вибір об'єктів, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

*В огляді літератури* проведено аналіз і систематизовано дані щодо синтезу та подальшої хімічної модифікації 5',6',7',8'-тетрагідро-1'H-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-ону, при цьому основний акцент зроблено на продукти перегрупування, отримані під дією електрофільних реагентів. Показано, що дослідження в даній царині є незакінченими, фактичний матеріал недостатній для формулювання більш загальних висновків щодо поведінки аналогічних похідних піримідин-4-ону в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака. Також суттєві прогалини існують в розумінні хімічних властивостей кінцевих продуктів цієї реакції.

*В другому розділі* дисертації розглянуто перебіг перегрупування 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака. Зокрема проаналізовано поведінку 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[*d*]піримідин]-4'(3'H)-она та його ціанетильованого аналога, 6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2-піроло[3,4-*d*]піримідин-4(3H)-она, 1'H-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-она та 2,2-диметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-она, що дозволило встановити деякі закономірності перебігу процесу.

Автором проведено аналіз можливих шляхів взаємодії, запропоновано методики синтезу індивідуальних речовин, структуру яких доведено методами ЯМР-спектроскопії та РСА.

*В третьому розділі*, в якому наведено результати вивчення можливих напрямків модифікації структур кожного із одержаних продуктів на основі перегрупувань 5',6',7',8'-тетрагідро-1'H-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-ону, в яких найбільш яскраво відобразилась широта хімічного мислення дисертанта. Автором проведено низку перетворень з залученням усіх можливих реакційно здатних фрагментів молекул та розроблено методики синтезу систематичних рядів відповідних функціоналізованих похідних. Також наведено результати фармакологічного вивчення, що практично можна вважати обґрунтуванням доцільності синтезу сполук зазначеного ряду.

## 3 Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Наукова новизна роботи зумовлена представленими результатами щодо розробки шляхів модифікації продуктів перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1'H-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-ону під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака та спроби розширення меж зазначеного перегрупування на ряд нових 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів.

- Автором вперше знайдено умови селективного синтезу 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу та 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1*H*)-карбонітрилу, як основних продуктів перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1'*H*-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'*H*)-ону під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака.

- Розширено ряд субстратів для зазначеного перегрупування на 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[*d*]піримідин]-4'(3'*H*)-он та його ціанетильований аналог, 7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[1,2-піроло[3,4-*d*]піримідин-4(3*H*)-он, 1'*H*-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'*H*)-он, 2,2-диметил-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-он та встановлено структуру продуктів в кожному перетворенні.

- Показано, що 6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[1,2-піроло[3,4-*d*]піримідин-4(3*H*)-они під дією POCl<sub>3</sub> перегруповуються на похідні 4-амінопіридину.

- Певним теоретичним і практичним надбанням є опрацювання та реалізація низки підходів до функціоналізації 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксаміду та 1,2,3,4-тетрагідро-9-хлоракридину як основних продуктів перегрупування 5',6',7',8'-тетрагідро-1'*H*-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'*H*)-ону під дією електрофільних реагентів.

- Вперше проведено функціоналізацію 4,5-диформільного похідного акридин-8а(1*H*)-карбонітрилу та досліджено його реакційну здатність.

- Вперше проведено вивчення нейротропної дії синтезованих речовин.

#### **4 Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, викладених в дисертації, сумнівів не викликають. Використані методи та запропоновані синтетичні методики добре описані, цілком логічні та відтворювані. Для доказу будови вперше одержаних сполук широко використано сучасні фізико-хімічні дослідження – спектроскопія ІЧ, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, двовимірна спектроскопія; хромато-мас-спектрометрія GC-MS та LC-MS, рентгеноструктурний аналіз.

Основні наукові положення, пояснення і висновки базуються на одержаних експериментальних даних, та є науково обґрунтованими.

**5 Повнота висвітлення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** За матеріалами дисертації опубліковано 5 статей, 2 з них – у наукових виданнях, що входять до наукометричних баз. Результати роботи доповідались та обговорювались на 20 міжнародних та всеукраїнських конференціях. Ознайомлення з авторефератом та науковими публікаціями надає повну інформацію щодо напрямку, об'єму та результатів проведеної роботи.

Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації.

**6 Практичне значення одержаних результатів** полягає у розробці та апробації нових підходів до хімічної модифікації продуктів перегрупування ряду 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака.

Розроблено та апробовано методики одержання 3-(4'-оксо-3',4',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[*d*]піримідин]-4а'(5'*H*)-іл)пропано-

нітрилу, 1-циклогекс-1-ен-1-іл-6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідро-4*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-4-ону, *N*-циклогекс-1-ен-1-іл-2-(циклогексиліденаміно)-бензаміду та *N*-[(1*E*)-(диметиламіно)метилен]-2-{[(1*Z*)-1-метилпроп-1-ен-1-іл]аміно}бензаміду, алкіл-6,7-дигідро-5*H*-піроло[3,4-*b*]піридин-4-амінів, 4-[арилдіазеніл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамідів, арилгідразонів (4*E*)-2,3,5,6,7,8-гексагідроакридин-4(1*H*)-ону, *N*-арилгідразонів 7-оксогептанової кислоти, нітро-6,8,9,10,11,13-гексагідро-5*H*-індоло[3,2-*c*]акридинів, заміщених 1*H*-індол-3-іл-бутанових кислот, (4*S*/4*R*)-4-[(3*R*/3*S*)-1-(2-Нітрофеніл)-2,5-діоксопіролідин-3-іл]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилів, (3*S*/3*R*)-3-[(4*R*/4*S*)-9-хлоро-1,2,3,4-тетрагідроакридин-4-іл]-1-фенілпіролідин-2,5-діонів та 2-[(4*S*,4'*S*/4*R*,4'*R*)-2',5'-діоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідро-1*H*-спіро[акридин-4,3'-піролідин]-4'-іл]-*N*-арил-ацетамідів, 4,5-біс{(Е)-[(арил)іміно]метил}-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1*H*)-карбонітрилів.

**7 Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Запропоновані дисертантом підходи до синтезу цільових сполук становлять практичну цінність зокрема для фахівців, які займаються пошуком і розробкою нових лікарських або агрохімічних засобів. Доцільним та цілком логічним є впровадження окремих результатів дослідження у навчальний процес вищих навчальних закладів хімічного та фармацевтичного профілю при викладанні органічної хімії.

**8 Зауваження та загальна оцінка дисертації.** В цілому дисертаційна робота Залізної Катерини Володимирівни є завершеним практичним дослідженням, яке позбавлене принципових хиб та недоліків, і загальна оцінка роботи є **позитивною**.

Робота написана загалом грамотною українською мовою, хоча зустрічаються орфографічні помилки (стор. 26, 46, 58, 80, 127), некоректні вирази (стор. 45, 63, 93, 112, 137), помилки в хімічній номенклатурі в схемах реакцій (стор. 46, 54, 58). В ході детального ознайомлення з текстом дисертації виникли деякі більш конкретні зауваження, побажань та запитання.

1. Назва дисертації не зовсім вдала, оскільки не відображає весь спектр проведених досліджень.
2. З незрозумілих причин в схемах, де наведено ймовірні механізми реакцій, відсутні противоіони.
3. Чим обумовлено вибір об'єктів для рециклізаційних перетворень? Чи не розглядаєте Ви можливість поширення даного дослідження на конденсовані системи піримідин-4-онів з фурановим, тіофеновим, поліазольними чи поліазиновими циклами?
4. Чи були Вами виділені інтермедіати в будь-якому із рециклізаційних перетворень? Що є підґрунтям для запропонованих механізмів реакцій?
5. Чи рівнозначні в хімічному відношенні альдегідні групи в структурі 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1*H*)-карбонітрилу **1.18**?
6. На основі яких даних встановлено структуру речовин **3.16**, **3.17** та **3.18**?
7. В чому полягає модифікація методики синтезу 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8а(1*H*)-карбонітрилу **1.18**, яка дозволила Вам збільшити вихід кінцевого продукту у 3,5 рази?

## 9 Висновок про відповідність дисертації вимогам

На підставі вище викладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота **Залізної Катерини Володимирівни «Реакції на основі продуктів перегрупувань 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону»**, за актуальністю, теоретичною і практичною значимістю, науковою новизною, кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам пунктів 9, 11 Постанови Кабінету міністрів України № 567 від 24.07.2013, які висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри клінічної біохімії,  
судово-медичної токсикології та фармації  
Харківської медичної академії післядипломної освіти  
доктор хімічних наук, професор

  
І.О. Журавель