

**ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу**

Зінченко Ганни Миколаївни

**«Синтез та властивості 4,7-функціонально заміщених
піридо[2,3-*d*]піримідинів»,**

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Актуальність теми. Дисертаційна робота Зінченко Г. М., яка присвячена розробці методів синтезу 4,7-функціонально заміщених піридо[2,3-*d*]піримідинів і виявленню серед синтезованих сполук перспективних біологічно активних речовин, є актуальною і відповідає сучасним тенденціям досліджень з біоорганічної хімії.

Синтетичні дослідження в даній області вагомо обґрунтовані високим фармакологічним потенціалом похідних піридо[3,2-*d*]піримідинів, серед яких знайдені сполуки з протизапальною, протиалергійною, антивірусною дією, активністю щодо серцево-судинних захворювань. Суттєвим біомедичним аспектом функціоналізованих піридо[3,2-*d*]піримідинів є їх здатність інгібувати ферменти, пов’язані з розвитком канцерогенезу, автоімунних захворювань.

Основна мета роботи полягала в розробці нових та удосконаленні вже існуючих підходів до синтезу невідомих раніше функціоналізованих похідних піридо[2,3-*d*]піримідину. В основному модифікація була спрямована на введення в ядро піридо[2,3-*d*]піримідину аміногруп. Напрям синтетичних розробок був обраний не спонтанно, він обґрунтований здатністю амінозаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідину інгібувати ряд кіназ.

Відповідно до основної мети автором було чітко та коректно сформульовано завдання дисертації.

Дисертаційна робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу хімії природних сполук Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України «Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей і механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук» (тема: ЦНП 9.1-12, № держреєстрації 0112U002657), «Інгібітори ферментів: синтез та біологічна активність конденсованих гетероцикліческих систем з ядром піримідину» (тема 2.1.10.14-13, № держреєстрації 0113U003094), «Синтез та дослідження конденсованих гетероцикліческих систем з ядром піримідину» (тема 2.1.10.14-17, № держреєстрації 0117U000099), «Синтези азотистих гетероциклів і фосфорорганіческих сполук та дослідження їх біологічної активності» (тема ЦПФД 1-17, № держреєстрації 0117U000096).

Наукова новизна одержаних результатів не викликає сумнівів та полягає, зокрема, у наступному:

На основі продуктів конденсації доступних піримідин-5-карбальдегідів реакціями внутрішньомолекулярної циклізації синтезовано ряд невідомих раніше 4,7-функціонально заміщених представників піридо[2,3-*d*]піримідину;

Показано, що (2E)-3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилонітрил виявився перспективним для одержання нових 4-амінозаміщених похідних 7-імінопіридо[2,3-*d*]піримідину;

Розроблено зручні та препаративні методи синтезу похідних піридо[2,3-*d*]-піримідин-7-ону та піридо[2,3-*d*]піримідин-7-аміну, що містять залишки первинних та вторинних амінів в положенні 4 гетероциклічної системи;

Встановлено, що взаємодія 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду з естерами гліцину приводить до *N*-(5-формілпіримідин-4-іл)гліцинатів та продуктів їх циклізації – похідних піроло[2,3-*d*]піримідину та піридо[2,3-*d*]піримідину;

Запропоновано простий, швидкий та економічний однореакторний спосіб одержання нових 6-амінопіридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів реакцією 4-амінозаміщених піримідин-5-карбальдегідів з метил *N*-(4-метоксибензиліден)-гліцинатом;

Проведені дослідження *in vitro* показали перспективи пошуку інгібіторів протеїнкінази СК2 серед амінозаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідину.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці препаративних методів одержання похідних піридо[2,3-*d*]піримідин-7-онів та піридо[2,3-*d*]піримідин-7-аміну, які є перспективними для цілеспрямованих синтезів нових біологічно активних речовин. Методами експериментального дослідження серед одержаних амінозаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піримідину виявлені сполуки, що інгібують протеїнкіназу СК2 в мікромолярних концентраціях.

Ступінь обґрутованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Аналіз даних, наведених у дисертації, показує, що дослідження виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних методів органічного синтезу та фізичних методів дослідження хімічних сполук, включаючи ІЧ- та ЯМР-спектроскопію, мас-спектрометрію, рентгеноструктурні дослідження, елементний аналіз. Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих результатів. Загальні висновки до дисертації викладені коректно, вони є науково обґрутованими і об'єктивно відображають її зміст.

Достовірність наукових результатів та висновків дисертаційної роботи забезпечена високим рівнем наукових публікацій, успішною апробацією отриманих результатів на наукових конференціях. Вважаю, що достовірність результатів роботи та її висновків не викликає сумніву.

Структура дисертації. Дисертаційна робота побудована у традиційному стилі і складається із вступу; 3 розділів, один з яких є літературним оглядом, а в інших викладено основні результати роботи та наведені умови проведення експериментів; висновків; списку використаних джерел, який містить 165 посилань; додатку. Роботу викладено на 129 сторінках друкованого тексту, повний обсяг дисертації 152 сторінки.

У *першому розділі* дисертації проаналізовано літературні дані щодо методів синтезу та біологічних властивостей піридо[2,3-d]піримідин-7-онів. Основна увага зосереджена на різноманітних методах отримання цих сполук, в основі яких лежить структура вихідного реагенту. Огляд добре структурований, написаний логічно та чітко.

У *другому розділі* автором наведені результати власних синтетичних досліджень, спрямованих на одержання 4,7-функціонально заміщених піридо[2,3-d]піримідинів та вивчення їх властивостей.

Показані перспективи застосування (2E)-3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилонітрилу для синтезу нових 4-амінозаміщених похідних 7-імінопіридо[2,3-d]піримідину та особливості перетворення останніх у відповідні піридо[2,3-d]піримідин-7-они. Продемонстровано синтетичні можливості (2E)-3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилату для одержання похідних піридо[2,3-d]-піримідин-7-ону, що містять залишки первинних та вторинних амінів в положенні 4 гетероциклічної системи.

Розділ включає результати розробки зручного підходу до синтезу нових 4,7-диамінозаміщених похідних піридо[2,3-d]піримідину, виходячи з доступного 4-аміно-6-хлоропіримідин-5-карбальдегіду.

Детально обговорено результати пошуку підходів до синтезу 6-амінозаміщених похідних піридо[2,3-d]піримідин-7-ону.

Особлива цінність даного дослідження полягає в розробці методу синтезу 6-амінозаміщених похідних піридо[2,3-d]піримідин-7-ону. Причому розробці передувало детальне дослідження особливостей протікання взаємодії піримідин-5-карбальдегіду з похідними гліцину. Авторкою було проведено трудомістке дослідження, було виділено ряд інтермедіатів, досліджена їх структура. Найбільшим досягненням даної роботи можна вважати розробку однореакторного методу синтезу 6-амінопіридо[2,3-d]піримідин-7-онів.

Цей розділ включає результати дослідження здатності синтезованих сполук до інгібування протеїнкінази СК2, яка є ланкою багатьох сигнальних

шляхів клітини й впливає на розвиток патологічних процесів. В результаті віртуального скринінгу відібрано 14 сполук з високими розрахованими енергіями зв'язування з рецептором. Проведене біохімічне тестування *in vitro* показало, що із відібраних сполук дві виявляють здатність до інгібування СК2 в мікромолярних концентраціях.

Авторкою вперше знайдено інгібітори СК2 серед похідних піридо[2,3-*d*]піrimідину та показана перспектива подальшого пошуку біологічно активних сполук в ряду амінозаміщених похідних піридо[2,3-*d*]піrimідину.

У *третьому розділі* дисертації наведені синтетичні методики, фізико-хімічні константи синтезованих сполук, результати дослідження будови проміжних і цільових сполук спектроскопічними методами: ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ-, хромато-мас-спектроскопії, а також методики біохімічних тестувань.

Матеріал дисертаційної роботи викладений послідовно й логічно. Демонструє виконаний великий та складний об'єм експериментальних досліджень.

В цілому робота оригінальна, має багато синтетичних знахідок. Всі дослідження виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних методів органічного синтезу та фізичних методів дослідження хімічних сполук.

Повнота викладу основних результатів. Основні результати дисертації повністю викладені в 5 статтях. Крім того результати дослідження пройшли апробацію 8 на міжнародних та українських конференціях, за результатами чого опубліковано 8 тез доповідей.

Висновки дисертації сформульовано чітко, базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих результатів.

Автореферат за основним змістом є ідентичним дисертації та повною мірою відображає суть роботи.

Зауваження щодо змісту й оформлення. Характеризуючи дисертаційну роботу в цілому, необхідно зазначити, що вона викликає позитивну оцінку – автором виконано об’ємне експериментальне дослідження, яке має суттєву теоретичну та практичну цінність. Проте, існують деякі недоліки та зауваження:

1. Перелік умовних позначень не є обов’язковим структурним елементом дисертаційної роботи і подається за необхідності у вигляді окремого списку. Ця необхідність має бути пов’язана з використанням в роботі нестандартних скорочень та абревіатур. Недоречним, на мій погляд, є внесення до переліку умовних скорочень таких позначень, як наприклад, Ас –ацетил, Ме – метил, Et – етил, Pr – пропіл, Ph – феніл і т.п., так як вони є загальноприйнятими. До того ж CDCl_3 – це хімічна формула, а не скорочення.

2. Не достатньо коректно, на мою думку, був визначений об'єкт дослідження, який має бути логічно зв'язаний з темою роботи і визначати сферу наукового пошуку. Піримідин-5-карбальдегіди в даному дослідженні слугували вихідними сполуками і ніяк не об'єктом дослідження.

3. У авторефераті експериментальна частина зазначена, як четвертий розділ, хоча робота включає 3 розділи.

4. Експериментальна частина побудована неоднотипно. Частина фізико-хімічних констант синтезованих сполук та результати спектроскопічних досліджень наведена після методик синтезу, інша ж частина наведена в таблицях, причому спектральні дані та константи в різних таблицях.

5. Окрім помилки допущені при оформленні бібліографічного опису у списку використаних джерел, як наприклад, посилання [2], [3], [4], [5] та ін.

Зазначені вище зауваження не торкаються суті дисертаційної роботи та не знижують її цінність та достовірність.

За актуальністю теми, науковою новизною, достовірністю, обсягом та практичною цінністю результатів і висновків дисертаційна робота «Синтез та властивості 4,7-функціонально заміщених піридо[2,3-*d*]піримідинів» відповідає всім вимогам, які пред'являються до кандидатських дисертацій згідно з «Порядком присудження наукових ступенів», затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року та регламентуючими документами МОН щодо наукового рівня дисертації, кількості та обсягу публікацій та повноти опублікування матеріалів роботи і особистого внеску здобувача, а її автор Зінченко Ганна Миколаївна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри харчової хімії
Національного університету
харчових технологій,
доктор хімічних наук, доцент



С. П. Бондаренко

Підпис(и)	S. P. Bondarenko
Вчений секретар	J. A. Bondarenko

