

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Твердохліб Наталії Михайлівни
«СИНТЕЗ ТА РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ СОЛЕЙ N-АЛКОКСИКАРБОНІЛМЕТИЛ-2-ХЛОРОПРИДИНЮ»,
що представлена на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук
за спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія

Актуальність теми. Різноманіття тактик та стратегій сучасного органічного синтезу з великим успіхом дозволяє вирішити різноманітні практичні задачі, в тому числі і синтез нових гетероциклічних сполук з комплексом практично цінних біологічних властивостей. Значним синтетичним потенціалом відзначаються солі 2-галогено-N-алкілпіридинію, які не втрачають своєї актуальності та важливості і дотепер, хоча відомі з середини ХХ ст. Їх використання у різних типах реакцій та з широким спектром реагентів відкриває доступ до нових класів сполук. Проте синтетичний потенціал солей 2-галогено-N-алкілпіридинію до кінця не вивчений. Отримані на основі таких солей конденсовані гетероциклічні системи з вузловим атомом Нітрогену (індолізини, іміазопіридини, тіазолопіридини) характеризуються широким спектром фармакологічних властивостей. Ці сполуки володіють виразною антибактеріальною, протипухлинною, протизапальною аналгетичною, противірусною дією. Крім того, деякі з них – потужні антиоксиданти, що інгібують процеси перекисного окиснення ліпідів. Фрагменти таких нітрогенвсінших гетероциклічних систем також містяться в структурі багатьох алкалоїдів.

Перспективний синтетичний потенціал солей 2-галогено-N-алкілпіридинію та широкий спектр активності синтезованих на їх основі гетероциклічних похідних переконливо свідчать про доцільність проведення хімічних досліджень, спрямованих на конструювання нових полі функціональних гетероциклічних ансамблів з метою виявлення нових речовин, корисних для практичного використання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Дисертаційна робота «Синтез та реакційна здатність солей N-алоксикарбонілметил-2-хлоропіридинію» є складовою частиною досліджень кафедри хімії та біохімії Луганського національного університету імені Тараса Шевченко і виконувалася в рамках наукової теми «Подвійна функціоналізація 2-галогенохаміщених солей Кръонке. Стерео- та регіоселективність (специфічність) цих перетворень» (№ держреєстрації 0116U005510). Індивідуальний внесок автора полягає в розробці методів

синтезу N-алкіл-2-хлоро(бromo)піридинію) та нових конденсованих систем на їх основі.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі вперше:

- Запропоновано оптимальні умови синтезу солі N-етоксикарбонілметил-2-галогенпіридинію та синтезовано солі N-метоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенпіридинію;
- Досліджено реакцію нуклеофільного заміщення-елімінування з подальшою внутрішньо молекулярною циклізацією Торпа за участю солей N-метоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенпіридинію та похідних ацетонітрилу, в якій синтезовано нові функціоналізовані гетероциклічні сполуки, а саме, 2-аміноіндолізин-3-карбоксилати, 3-вініліндолізин-2-аміни, 2,4-діоксо-2,3,4,5,-тетрагідропіrido[1,2-d][1,4]діазепін-1-карбонітрил та 2,4-діаміно-3-цианопіrido[3,2a]індолізин-10-карбоксилати;
- Встановлено, що конденсація солей N-етоксикарбонілметил-2-галогенпіридинію з цианоацетамідом протікає в конкуруючих напрямках з утворенням нових 2-аміноіндолізин-3-карбоксамідів та 2,4-діоксо-2,3,4,5,-тетрагідропіrido[1,2-d][1,4]діазепін-1-карбонітрилу;
- Виявлено, що ціанотіоацтамід з солями 2-галогенопіридинію в етанолі та присутності Et_3N реагує як S-нуклеофіл, тому основими продуктами цієї реакції є N-заміщенні піридин-2-(1Н)-тіони;
- Запропоновано метод синтезу нової трициклічної структури – піридо[3,2-a]індолізину, отриманої взаємодією солей 2-галогенопіридинію та димеру малонодінітрилу за принципом реакції доміно;
- Досліджено взаємодію солей 2-галогенпіридинію з арилметиленмалонодінітрилами та з'ясовано, що перебіг реакції може проходити за двома напрямками та залежність від СН-кислотності N-алкільного фрагменту солей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел, який включає 156 найменувань. Дисертаційна робота «Синтез та реакційна здатність солей N-алкоксикарбонілетил-2-хлоропіридинію» викладена на 155 сторінках, містить 13 таблиць, 88 схем та 10 рисунків.

Першим розділом роботи є огляд літератури, він присвячений розгляду методів синтезу та хімічних властивостей солей 2-галогенпіридинію та їх аналогів. З огляду літератури видно, що початок цих досліджень сягає приблизно 50-років ХХ століття, це алкілювання 2-галогенопіридинів метил йодидом (Bradlow H.L). Великий внесок в ці дослідження зроблено в 70-ті автором (Mukayama T.) В його роботах показано, що в цих солях атом

галогену легко заміщується з утворенням поміжних N-алкілпіридонових сполук. З тих часів солі N-алкілпіридиню почали іменуватися як «реагенти Мукоями». Далі було розширено реакцію кватернізації до 2-галогенопіридинів з аліфатичними α -бромокетонами та пропраглібломідом.

Іншим напрямком досліджень кватернізації 2-галогенопіридинів є взаємодія з ароматичними α -бромокетонами при якій отримано бромід-2-хлоро-1-(оксо-2-фенілетил)піридиню. Солі такого типу війшли в хімію під назвою «солей Кръонке». Далі було вдосконалено кватернізацію 2-галогенопіридинів та близьких до них сполук різного типу α -галоїдпохідними карбонільних сполук та естерів.

Наступна частина огляду літератури присвячена розгляду взаємодії солей 2-галогенопіридинію з нуклеофільними реагентами різного типу “C”, “N”та “S”нуклеофілами. З цієї частини можна зрозуміти, що цей розділ хімії є доволі ретельно дослідженім. Показано, що ця взаємодія не завжди обмежується лише реакцією нуклеофільного приєднання-елімінування, а також може бути цінним методом синтезу різного типу гетероцикліческих систем.

Другий розділ присвячено дослідженню можливостей синтезу солей N-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію. В розділі розглянуто простий метод синтезу солей 2-галогенопіридинію через взаємодію 2-хлоропіридину з етилового естера бром оцтової кислоти. Показано, що реакція відбувається з утворенням суміші солей 2-хлоро та 2-бромопіридинію. Автором показано, що цей процес є наслідком обміну галогенів в піридиновому циклі.

Третій розділ присвячено дослідженню реакційної здатності солей солей N-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію в реакціях з СН-кислотами. Так розглянуто взаємодію солей N-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію з малонодінітрилом в присутності триетиламіну, показано стадійність цього процесу. Це нуклеофільна атака депротонованим малонодінітрилом з утворенням продукту приєднання по положенню 2 піридинового циклу, подальше відщеплення галогенід аніону, СН-протону з утворенням похідного піридину, яке може бути виділено. Надалі можливе депротонування з внутрішньомолекулярною гетероциклізацією з утворенням заміщеного індолізинового циклу. Автором ретельно розглянутий цей процес з використанням різних методів, в тому числі і ТШХ. Також розглянуто взаємодію солей 2-галогенопіридинію з ціанооцтовим естером. Показано, що через знижену СН-кислотність ціанооцтового естера порівняно з малонодінітрилом реакція зупиняється на стадії заміщення атому галогену. І циклізація продуктів заміщення в похідне індолізину відбувається лише під дією лугу КОН. Для солей N-аліл 2-галогенопіридинію реакція з ціанооцтовим естером перебігає складно. В наступному підрозділі розділу 3

обговорена реакція солей 2-галоенопіридинію з ціаноацетоамідом. Разо з вже відомим закономірностями перебігу процесу (приєдання, відщеплення NHal , гетероциклізація) показано інший напрямок реакції – отримання бензодіазепінового циклу. Далі розглянуто взаємодію солей N-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію з аніліном ціанооцтової кислоти. Наскільки можна зрозуміти з роботи взаємодія відбувається доволі швидко і відразу приводить до замикання індолізинового циклу. Неочікувано виявилась реакція солей 2-галогенопіридинію з ціанотіоацетоамідом. Так при цій взаємодії головним продуктом було отримано відповідні піридино-тіони, відповідні індолізини отримані як домішка. Також показано, що подібним чином реагують відповідні солі Кръонке. Як слідує з роботи аналогічним чином взаємодіють також солі N-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію з тіазолтними похідними ацетонітрилу (приєдання, відщеплення NHal , гетероциклізація). Більш складно перебігає реакція 2-галогенопіридинію з дімером малонодінітрилу. Так продукт гетероциклізації – індолізин виявляється мало стабільним і елімінують малонодінітрил з утворенням 2-аміно-1-цианоіндолізинів. Автором наводиться можливий механізм перебігу цього перетворення.

Четвертий розділ присвячено дослідженню взаємодії N-алкоксикарбонілметил (аліл)-2-галогенопіридинію з ариліденмалонодінітрилами. Показано, що ця реакція приводить до утворення стабільних 2-діцианометилен-1,2-дигідропіридинів у вигляді суміші (*E*- та *Z*-) ізомерів. Будову одного з ізомерів саме у вигляді *E*-форми доведено за допомогою методу РСА.

В цілому робота є цілісним дослідженням, яке виконано на досить високому теоретичному та практичному рівні. Робота викладена зрозумілою мовою, назви сполук відповідають правилам номенклатури IUPAC. При доволі компактних розмірах робота насычена різноманітним матеріалом, для обґрунтування матеріалу застосовуються різноманітні методи спектральні (ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ, методики NOESY, COSY, HSQS), МАСС-спектромерія, розрахункові методи. Деякі дані, наведені в роботі потребують уточнення, В роділі 3 зустрічаються невдала нумерація та невдале оформлення даних.

Дисертаційна робота Тведохліб Наталії Михайлівни є завершеним дослідженням. Достовірність і обґрунтованість висновків зумовлені високим теоретичним та експериментальним рівнем роботи: новизною підходів, використанням різних фізико-хімічних методів дослідження, теоретичних знань.

Автореферат і опубліковані за темою дисертації матеріали повно і правильно відображають її основний зміст.

Висновок про відповідність дисертації вимогам

На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота **Твердохліб Наталії Михайлівни «Синтез та реакційна здатність солей N-алкоксикарбонілетил-2-хлоропіридинію»** за актуальністю, теоретичною і практичною значимістю, науковою новизною, кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам п.п. 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (зі змінами), щодо кандидатських дисертацій, а її автор **Твердохліб Наталія Михайлівна**, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент,
доцент кафедри фізичної, органічної
та неорганічної хімії Дніпровського
національного університету
імені Олеся Гончара
к.х.н., доцент

Аніщенко А.О.

Підпис Аніщенко А.О. підтверджую,
вчений секретар Дніпровського
національного університету
імені Олеся Гончара



Ходанен Т.В.