ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Задорожнього Павла Вікторовича «**СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ N-(ІЗОТІОЦІАНАТОАЛКІЛ)КАРБОКСАМІДІВ**»

що представлена на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

за спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія.

Актуальність теми. Функціональні похідні нітрогенвмістних гетероциклів мають велике значення для медичної хімії та фармацевтичної промисловості, знаходять широке застосування в сільському господарстві, харчовій промисловості, а також у виробництві полімерів, напівпровідників, барвників тощо. Незважаючи на значні досягнення в синтезі азолів та азинів чимало їх похідних одержується за складними методиками або взагалі невідомі. Отже, актуальним є пошук перспективних реагентів, які б були придатними для синтезу нових похідних нітрогенвмісних гетероциклів. Саме до таких реагентів відносяться легкодоступні N-ізотіоціанатоалкіламіди карбонових кислот, синтетичний потенціал яких був розкритий зовсім недавно і, безсумнівно, можна було б розраховувати на значне розширення їх використання для синтезу нітрогенвмісних гетероциклів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалась в рамках наукових тем кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет" "Закономірності утворення нітроген- та сульфурвмісних гетероциклів" 2012-2014 рр. (№ держреєстрації 0112U002060) та "Пошук нових фармакологічних засобів на основі азот- та сірковмісних гетероциклів" 2013 р. (№ держреєстрації 0109U004375).

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено, що N-ізотіоціанатометилбензамід мимовільно циклізується у 3,4-дигідро-6-феніл-2*H*-1,3,5-оксадіазин-2-тіон. При введенні в α положення метильного фрагмента трихлорметильної групи, така циклізація не відбувається, і N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди є кінцевими продуктами реакції N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксамідів з роданідом калію в аналогічних умовах.

Показано, що при обробці дициклогексилкарбодіімідом N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів утворюються нові похідні N-арил-6-арил-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-аміну. При заміні трихлоретильного фрагмента на метильний напрямок реакції кардинально змінюється і утворюються продукти перегрупування – відповідні похідні N-арил-N-ціанобензаміду.

Встановлено, що продукти конденсації N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з біфункціональними ароматичними та гетероциклічними амінами: N-(1-(3-(2-гідроксифеніл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(3-(2-амінофеніл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди та N-(1-(3-(3-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, при дії дициклогексилкарбодііміду з гарними виходами утворюють відповідні N-(1-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(1*H*-бензімідазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди та N-(1-(1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-іламіно)-2,2,2-трихлороетил)карбоксаміди.

Знайдено, що заміщені N-(1-(2-ароїлгідразинокарботіоамідо)-метил)карбоксаміди та N-(1-(2-ароїлгідразинокарботіоамідо)-2,2,2-трихлор-етил)карбоксаміди, одержані на основі N-(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів та гідразидів карбонових кислот, під дією дегідросульфуючих агентів (дициклогексилкарбодііміду або комплексу піридину та тозилхлориду) перетворюються у відповідні N-(1-((5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-метил)карбоксаміди та N-(1-((5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлор-етил)карбоксаміди.

Показано, що N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлор-етил)карбоксаміди, N-(1-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)-карбоксаміди та N-(1-(1*H*-бензімідазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)-карбоксаміди при дії первинних та вторинних аліфатичних амінів перетворюються у відповідні N-гетарил-2,2-дихлорацетамідини.

Знайдено, що при реакції N-(1-(5-арил-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з реагентом Лоусона спочатку проходить тіонування амідного залишку, а потім утворення похідних 7*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазину.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці препаративних способів синтезу ряду нових функціональних похідних нітрогенвмісних гетероциклів зокрема, похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину, бензімідазолу, бензоксазолу, 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу та 1,3,4-оксадіазолу.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Аналіз матеріалів дисертації в цілому показує, що всі дослідження виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних фізико-хімічних методів (ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопії, даних рентгеноструктурного аналізу та елементного аналізу). Сукупність хімічних перетворень, спектральних характеристик, даних елементного та рентгеноструктурного аналізу переконливо підтверджує будову синтезованих сполук. Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих результатів. Загальні висновки до дисертації викладені чітко, коректно, і вони є науково обґрунтованими. Вважаю, що достовірність результатів і висновків не викликає сумніву.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, 3 розділів, висновків, бібліографії та додатків. Загальний обсяг роботи складає 147 сторінок. Робота містить 19 таблиць, 88 схем, 11 рисунків та 4 додатків. Список використаної літератури складає 125 бібліографічних посилань.

У першому розділі систематизовано літературні дані стосовно використання N-α-амідоалкілуючих та споріднених реагентів для одержання похідних нітрогеновмісних гетероциклів. Огляд літератури складається з двох підрозділів. В першому підрозділі розглядаються методи отримання амідоалкілуюих реагентів різної природи, в другому розділі розглядаються гетероциклізації з використанням цих реагентів. Огляд літератури складено послідовно, з використанням великої кількості посилань, подальший матеріал дисертації добре корелює з матеріалом літературного огляду.

Другий розділ присвячений експериментальним дослідженням по конденсації N-ізотіоціанатоалкіламідів карбонових кислот із різноманітними амінами та гідразидами карбонових кислот. На початку розділу зроблено невелике введення стосовно проблеми взаємодії амінів з тіоцианат-аніоном та стосовно особливостей ідентифікації отриманих продуктів.

Автором проведено взаємодію N-хлорметилбензаміду з роданідом калію в безводному ацетонітрилі, за кімнатної температури. Показано, що при цьому утворюється суміш відповідного ізотіоціанату та тіоціанату. Витримування суміші більше ніж 48 годин приводить до отримання продукту невідомої будови. Автор, базуючись на ряді даних ІЧ-спектроскопії, МАСС спектрометрії робить припущення про перебіг реакції через ланцюжок перетворень, який включає в себе утворення похідних 1,3,5-оксадіазину. На скільки можна зрозуміти з змісту роботи ідея про таку циклізацію висувається вперше. В цілому наведені дані є переконливими. Більший успіх був автором досягнутий при дослідженні взаємодії N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)аміди карбонових кислот з роданідом калію. Показано, що наявність води є вирішальним фактором отримання того або іншого продукту. В водному ацетонітрилі утворюються тіоцианати, а при використанні безводного ацетонітрилу утворюються ізотіоцианати, в ряді випадків авторові вдається їх виділити індивідуальними. На мою думку цей підрозділ треба було би краще сформувати, оскільки робота починається с не дуже вдалого дослідження. Утворення 1,3,5-оксадіазину доведено не переконливо. По перше викликає сумнів той факт, що він є нерозчинним в ацетонітрилі, по друге відверто мало фактів переконують в його існуванні. Здається було би краще викласти матеріал розділу в іншому порядку. Окремої уваги заслуговує підрозділи про реакцію N-(1-Ізотіоціанатоалкіл)амідів карбонових кислот з амінами та гідразидами карбонових кислот. Автором впевнено отримані відповідні тіосечовини та тіосемікарбазиди. Як певну недоробку цього розділу можна відзначити відсутність встановлення впливу розчинника на перебіг цих реакцій. Це дозволило би перший висновок зробити більш ґрунтовним.

Третій розділ роботи присвячений дослідженню взаємодії, отриманих раніше, тіосечовин та тіосемікарбазидів з такими реагентами, як дициклогексилкарбодіімід та HgO.

В пешому підрозділі автором показано, що взаємодія N-1(3-Арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлорометил) карбоксамідів дициклогексилкарбодіімідом або HgO з призводить до утворення в якості кінцевих продуктів не карбодіімідів, а похідних 1,3,5-оксадіазину. На скільки зрозуміло з тексту дисертації така циклізація досліджена вперше. Дані РСД надзвичайно переконують в цьому. З тексту роботи зрозуміло, що не в усіх випадках відбувається гетероциклізація саме межі її застосування не дуже з'ясовані. Центральним перетворенням розділу є взаємодія N-[(3-феніл-тіоуреїдо)-метил]-бензамідів з дициклогексилкарбодіімідом, яка приводить до не циклічних N,N-дизаміщених ціанамідів. Факт перегрупування не викликає жодних сумнівів. В розділі запропоновано два вірогідні механізми цього перегрупування. Від попередніх субстратів ці бензаміди відрізняються відсутністю акцепторної трихлорметильної групи. За схемою 1, в якій відбуається утворення аніону, наявність акцепторної трихлорметилної групи повинна була би стабілізувати аніон, тому ця схема не виглядає вірогідною. Якщо реалізуватиметься схема 2 то її вплив буде дестабілізувати катіон, що узгоджується з експериментальними даними, тому дійсно – схема 2 є більш вірогідною.

В наступному підрозділі автор зосередився на виявленні можливостей гетероциклізацій заміщенних тіосечовин та тіосемікарбазидів під дією дегідросульфуючого реагенту дициклогексилкарбодііміду. Таким шляхом отримані похідні бензоксазолу, тіадіазолу, оксадіазолу. Тут тіосечовини та тіосемікарбазиди з різними замісниками виявились приблизно однаковими за реакційними властивостями.

Далі для отриманих похідних була зроблена спроба провести гетеро циклізацію в сусідньому фрагменті з метою отримати імідазо-оксадіазоли. Натомість були отримані відповідні N-гетарил-2,2-дихлорацетамідиніи. Їх будову коректно доведено за допомогою даних РСД.

В останній частині розділу досліджено взаємодію 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів та 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів з реагентом Лоусона та P_2S_5. В результаті отримані нові типи гетероциклічних систем - 7*H*-1,3,4-оксадіазоло[3,2-a][1,3,5]триазину.

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 насичена різноманітним матеріалом, для обґрунтування матеріалу застосовуються різноманітні методи спектральні (ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ІЧ), МАСС-спектромерія, розрахункові методи. Деякі дані, наведені в роботі потребують уточнення, особливо це стосується першого розділу. В тексті дисертації не завжди вказані всі замісники і це заважає сприймати матеріал.

Дисертаційна робота Задорожнього Павла вікторовича 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.

Вважаю, що дисертаційна робота «**СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ N-(ІЗОТІОЦІАНАТОАЛКІЛ)КАРБОКСАМІДІВ»** виконана на високому рівні і відповідає всім вимогам, які висуваються при виконанні кандидатських дисертацій. Задорожній Павло Вікторович без сумніву заслуговує на присудження їому вченого ступеня кандидата хімічних наук за фахом – 02.00.03 – органічна хімія

Офіційний опонент, доцент кафедри
органічної хімії ДНУ ім. Олеся Гончара
доцент, к.х.н. Аніщенко А.О.

«підпис Аніщенко А.О. підтверджую»
науковий секретар ДНУ Лобода В.В.

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара 02066747

Відгук надійшов до спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03 25.04.2016р.

Вчений секретар
спецради Д 08.078.03 Янова К.В.