

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
КОЛОМЕЙЦЕВА ДМИТРА ОЛЕГОВИЧА
на тему: «Гетероциклізації на основі тієно[2,3-d]піримідинів», подану на
здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю
02.00.03 – органічна хімія

1. Загальні дані про структуру роботи.

Дисертаційну роботу *Коломєйцева Дмитра Олеговича* присвячено з'ясуванню механізмів рециклізації тієнопіримідинового циклу внаслідок реакції з електрофільними реагентами.

Робота складається із вступу, огляду даних літератури, двох розділів, у яких викладено результати власного дослідження, загальних висновків та списку використаних джерел, що містить 86 найменувань.

Перший розділ присвячено аналізу літературних даних з методів синтезу та властивостей тієно[2,3-d]піримідинів, що цілком відповідає тематиці дисертації.

Другий розділ присвячено одному з найпоширеніших методів функціоналізації (введення біологічно-активних функціональних груп) – алкілуванню похідних тієно[2,3-d]піримідинів та дослідженню біологічної активності синтезованих сполук.

Третій розділ присвячено саме реакціям рециклізації похідних тієно[2,3-d]піримідинів та пошуку умов і методів синтезу анельованих нітрогенвмісних гетероциклічних систем на основі цих сполук.

Після кожного розділу дисертації приведено експериментальні данні, що є дуже вдалим і значно полегшують сприйняття дисертаційної роботи.

2. Актуальність та наукова новизна роботи.

Здобувач провів ретельний аналіз даних літератури щодо використання похідних тієно[2,3-d]піримідинів у синтезі гетероциклічних сполук та перегруповань, які відбуваються в умовах таких реакцій. Наведені відомості дають достатньо повне уявлення про сучасний стан наукових проблем у обраному напрямку дослідження і обґрунтовують його актуальність.

Новизна одержаних результатів також не викликає сумнівів, адже в дисертації вперше:

– одержано низку гетероциклічних систем: тієно[2',3':4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазинів, бензотієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[1,5-c]піримідинів, бензотієно[2,3:4,5]піримідо[6,1-b]хіназолінів.

– встановлено, що алкілування тієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-онів завжди відбувається по атому N³ піримідинового кільця внаслідок утворення найбільш термодинамічно вигідних сполук, тоді як відповідних 4(3Н)-тіонів та 4(3Н)-селенонів – по найбільш нуклеофільним атомам Сульфуру чи Селену;

- у результаті селективної гетероциклізації гідразиногідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів заміщеними 2,4-діоксобутаноатами отримано циклопента(гекса)[4,5]тієно[2,3:4,5]піримідо[1,6-b][1,2,4]триазини. Показано можливість використання даної реакції з широким набором замісників та нове застосування етилових естерів ацилпіровиноградних кислот в органічному синтезі;

- встановлено, що взаємодія гідразиногідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів з ангідридами дикарбонових кислот не приводить до перегрупування циклу. В реакції з малеїновим ангідридом одержано похідні 2-(3-оксо-3,4,9,10,11,12-гексагідро-2H-бензо[4',5']тієно[2',3':4,5]піримідо[6,1-c][1,2,4]триазин-4-іл)оцтової кислоти, а при взаємодії із похідними фталевого ангідриду – 2-(5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[3,2-d]піримідин-4-іламіно)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діони;

- запропоновано та обґрунтовано механізм синтезу перспективних похідних 1,2,4-триазинів та 1,2,4-триазолів з вихідних гідразиногідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідинів у кислому середовищі. У запропонованому механізмі ключовою стадією є розкриття протонованого піримідинового циклу внаслідок взаємодії $nN^1 \rightarrow \sigma^*_{C-N(3)}$, якій сприяє як паралельне розташування неподіленої пари електронів атома N^1 і σ -зв'язку $C-N^3$, так і висока нуклеофільність атома N^1 ;

3. Достовірність результатів та висновків.

Аналіз дисертаційної роботи дозволяє впевнитися, що її результати та висновки мають достатній ступінь достовірності. Висновки, зроблені на основі аналізу теоретичних моделей підтверджені експериментальними дослідженнями, а також даними з літератури, витікають із змісту дисертації і відповідають поставленим завданням. Експеримент, аналіз продуктів реакцій та їх ідентифікація проведені з використанням сучасних методик та є методологічно коректними.

4. Загальна оцінка роботи.

При знайомстві з роботою перш за все звертає на себе увагу літературний огляд. Він є достатньо ґрунтовним та змістовним. Здобувач ретельно і критично підійшов до аналізу літературних даних з методів синтезу та властивостей тієно[2,3-d]піримідинів. Детально розглянув хімічні модифікації кожного з гетероциклічних фрагментів тієнопіримідинів, що приводить до утворення нових важливих поліконденсованих гетероциклічних систем на основі піримідину. Приділив увагу отриманню різноманітних конденсованих тієнопіримідинів, зокрема похідних нових гетероциклічних систем, які важко синтезувати іншими методами, із використанням доміно-реакцій, які є важливим інструментом у молекулярному дизайні тієнопіримідинів. Всього у огляді є 62 посилання.

Дуже вдалим виявилось поєднання теоретичних досліджень (квантово-хімічних розрахунків) з експериментальними даними, перші дозволили точно

поставити задачі і цілеспрямовано підійти до виконання експерименту, а останній дозволив зрозуміти розбіжності з теоретичними припущеннями. Крім цього, як описано в третьому розділі, такий підхід дозволив виявити найімовірніший механізм реакцій рециклізації гідразинпохідних тієно[2,3-d]піримідинів та виявити рушійну силу «перегрупування Дімрота».

З однієї сторони розвиток методів синтезу на основі реакцій перегрупування є одним з найбільш цікавих напрямків органічного синтезу. А з іншої сторони похідні тієно[2,3-d]піримідинів, до яких відносяться об'єкти дослідження Коломєйцева Д.О. характерні потужним потенціалом для конструювання різноманітних гетероциклічних систем. І нові похідні тієно[2,3-d]піримідинів, і продукти їх перегрупування є затребуваними об'єктами в органічній хімії, що, як вже згадувалось, беззаперечно визначає актуальність проведеного дослідження.

Одержані Д.О. Коломєйцем результати мають незаперечне практичне і теоретичне значення: розроблено препаративні методики синтезу ряду практично корисних гетероциклічних систем, які містять у своєму складі піразольний, триазольний або триазиновий фрагменти разом з тієнопіримідиновим. При проведенні мікробіологічних досліджень знайдено сполуки, які проявляють бактерицидні властивості проти *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* і *Mycobacterium Luteum* і фунгістатичну активність проти *Aspergillus Niger*. Серед одержаних продуктів відібрано сполуки для тестування антимікробної активності на клітинах.

Головні положення дисертації повністю викладені у фахових виданнях, які відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія. Це п'ять статей, серед яких дві статті подано у міжнародних журналах, що входять до наукометричних баз даних (у т.ч. Scopus та Web of Science), і три статті – у журналах, що включені до переліку наукових фахових видань України. Результати роботи було також апробовано на багатьох спеціалізованих наукових конференціях.

Дисертація і автореферат викладені чітко і послідовно, результати експериментів подані у відповідності до існуючих вимог.

Автореферат дисертації є достатньо інформативним, насиченим схемами та ілюстраціями, що відображають суть синтезу і результати рентгеноструктурних досліджень, і повною мірою відповідає змісту роботи.

Висновки роботи не містять загальновідомих фактів, є конкретизованими та чіткими.

Усе вищесказане дозволяє стверджувати, що дисертаційна робота Коломєйцева Дмитра Олеговича є цілісним, завершеним науковим дослідженням.

5. Зауваження та побажання.

Разом з тим, при детальному аналізі дисертації виникло декілька питань, зауважень та побажань:

1) Дисертантом було знайдено (підрозділ 3.1, стор. 77), що реакція 4-гідразиногогідро-[1]-бензотієно-[2,3-d]-піримідинів 2.6a-b з натрієвими солями енольних форм 2,4-дикетоестерів у кислому середовищі (найбільша серія реакцій) приводить лише до утворення похідних [4,5]-тієно[2,3:4,5]-піримідо-[1,6-b]-1,2,4-триазинів 3.1a-j та 3.2a-c, що є продуктами ре рециклізації проміжних гідразонів типу А (схеми 3.1-3.4):

- все ж таки, як на думку автора, чи можна вважати дану реакцію саме перегрупуванням Дімрота, хоч і специфічним?

- чи намагався дисертант виділити проміжні «ациклічні» інтермедіати (гідразони А) в даній серії експериментів, що було б цілком логічним? Адже в інших випадках такі продукти було виділено (підрозділ 3.2, наприклад, схеми 3.11 – 3.16). Щоб могло відбуватися коли реакцію спочатку проводити в середовищі ацетонітрилу чи ізопропанолу та інш.?

2) В декількох місцях зустрічаються деякі неточності або невідповідності між обговоренням отриманих результатів і експериментальними даними (методики проведення синтезів). Наприклад,

- на схемі 3.10 приведено реакцію гідразинів 2.6a-b з таким електрофільним реагентом, як хлорангідрид монохлороцтової кислоти, показано, що дана реакція проходить в середовищі оцтової кислоти і сказано, що вона відбувається аналогічно до вже описаної серії експериментів (схема 3.1, 3.4) з утворенням продуктів, подібних до продуктів перегрупування Дімрота. Проте в експериментальній частині (стор. 119, 120) наведено зовсім іншу методику синтезу сполук 3.10a,b. Можливо автор намагався спочатку виділити проміжний гідразон (типу А схема 3.2), а вже потім провести реакцію (перегрупування) в оцтовій кислоті?

- на сторінці 115 (схема 3.14) реакція гідразинпохідного піримідину 2.6.a відбувається в середовищі ацетонітрилу, проте в експерименті сказано, що дана реакція відбувається в етанолі (стор. 123);

- на стор. 98 (схема 3.9) наведено реакцію гідразинпохідного піримідину 2.6 з бензоїлхлоридом, умови не вказані. В експерименті на сторінці 118 бачимо метанол в якості розчинника, проте в авторефераті (схема 12) вказано етанол, як розчинник.

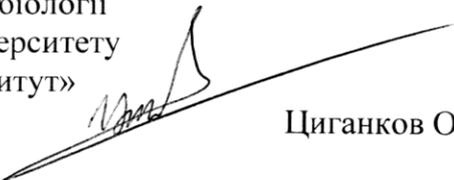
3) Іноді, в ході обговорення отриманих результатів дослідження, зустрічається різна нумерація атомів Нітрогену піримідинового кільця, що певно пов'язано з їх різною нумерацією в описах даних РСА або квантово-хімічних розрахунків та за номенклатурою, яку автор використовує в дисертації («... Наявність рушійної сили для розкриття протонованого піримідинового кільця внаслідок ефективної взаємодії $nN^4 \rightarrow \sigma^*_{C-N(2)}$, чому сприяє як паралельне розташування неподіленої пари електронів атома N^1 і σ -зв'язку $CN-N^2$, що... – стор. 82» і «Рушійною силою перегрупування є ефективна взаємодія $nN^1 \rightarrow \sigma^*_{C-N(3)}$ в попередньо протонованому

піримідиновому кільці, якому сприяє як паралельне розташування неподіленої пари електронів атому N^1 : σ -зв'язку $C-N^3$, так і висока нуклеофільність атому N^1 ... – стор. 126»);

Втім ці недоліки не є суттєвими, оскільки вони не ставлять під сумнів новизну дослідження і основні наукові висновки та положення, винесені Коломєйцевим Д.О. на захист.

В цілому, слід визнати, що дисертація Коломєйцева Дмитра Олеговича на тему «Гетероциклізації на основі тієно[2,3-d]піримідинів», за актуальністю обраного напрямку, рівнем визначених завдань, методами їх вирішення, обсягом експериментального матеріалу, новизною, науковим та практичним значенням одержаних результатів та висновків повністю відповідає вимогам п. 9, 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Завідувач кафедри
органічної хімії, біохімії та мікробіології
Харківського національного університету
«Харківський політехнічний інститут»
д.х.н., доцент


Циганков О.В.

Підпис Циганкова О.В. завіряю
Вчений секретар ІДУ




Заковоротний О.Ю.