

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**Залізної Катерини Володимирівни**

**" Реакції на основі продуктів перегрупувань 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону", що представлена**

на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

**Актуальність теми.** Доміно-реакції є одним з потужних синтетичних інструментів сучасного органічного синтезу, оскільки часто дозволяють максимально швидко досягти бажаного результату з мінімальними економічними затратами. Зазвичай такі підходи використовують в синтезі функціонально заміщених гетероциклічних сполук, отримання яких за класичними методиками потребує проведення багатьох окремих реакцій. Інколи доміно-процеси є чи не єдиними, що дозволяють отримати цільову систему. Метою дисертаційної роботи Залізної К.В. є дослідження закономірностей перегрупування похідних піримідин-4-онів під дією електрофільних реагентів, а також вивчення хімічної поведінки сполук, отриманих на основі 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'Н)-ону. Вирішення основних задач дозволяє сподіватися на отримання нових знань і закономірностей в області синтезу, механізмів перетворень і біологічної активності згаданих систем, що підкреслює актуальність і перспективність роботи.

Обґрунтованість вибору та актуальність обраної автором тематики підтверджено виконанням даної роботи в рамках двох держбюджетних тем Українського державного хіміко-технологічного університету, затверджених Міністерством освіти і науки України.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Запропоновано умови для селективного синтезу 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрилу та 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрилу при перегрупуванні 5',6',7',8'-тетрагідро-1'Н-

спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-ону під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака.

На прикладі 1',5',6',7'-тетрагідроспіро[циклогексан-1,2'-циклопента[d]піримідин]-4'(3'H)-ону та його ціанетильованого аналогу показано, що під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака відбувається перегрупування, що призводить до утворення ціанпохідних бісанельованого піридину.

Доведено можливість перегрупування 6,7,7-триметил-1,5,6,7-тетрагідроспіро[1,2-піроло[3,4-d]піримідин-4(3H)-онів під дією  $\text{POCl}_3$  з утворенням похідних 4-амінопіридину; вперше проведено функціоналізацію 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 по типу аза-єнового синтезу N-арилзаміщеними малеїмідами.

За допомогою спектральних даних доведено, що 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбонітрил взаємодіє з солями діазонію з утворенням азосполук, тоді як 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридин-4-карбоксамід та циклогексанон-2-карбоксамід за різними схемами реакції утворюють гідразони.

Показано, що, незважаючи на знижену електрофільність атомів Карбону формільних груп, 4,5-диформіл-2,3,6,7,8,10-гексагідроакридин-8a(1H)-карбонітрил досить легко вступає в реакцію з N-нуклеофілами з утворенням основ Шиффа та макроциклічної сполуки.

**Практичне значення отриманих результатів.** Автором розроблено та оптимізовано ряд методик отримання різноманітних функціонально заміщених піридинів, акридинів та індолів, а також запропоновано ефективний метод синтезу просторово організованих молекул, які можуть бути застосовані як полідентатні ліганди. Серед синтезованих речовин автором знайдено сполуки з високим рівнем нейротропної активності, що підкреслює перспективи в плані пошуку серед цих об'єктів синтетичних аналогів діючих лікарських засобів.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.** Знайомство з дисертацією дозволяє стверджувати, що всі дослідження виконані на високому

науковому рівні з використанням сучасних синтетичних і фізико-хімічних методів (спектроскопія ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ , мас-спектрометрія, рентгеноструктурний та елементний аналіз), отримані результати не викликають сумніву. Всі наукові положення, сформульовані в дисертації, базуються на результатах експериментальних досліджень, висновки викладено чітко і коректно, вони є науково обґрунтованими.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота Залізної К.В. викладена на 162 сторінках і складається з вступу, трьох розділів, висновків і списку використаної літератури.

У вступі автором стисло обґрунтовано актуальність дисертаційної роботи, сформульовано її мету й завдання, відображено наукову новизну та практичну цінність отриманих результатів.

У літературному огляді автором проведено достатньо повний і критичний аналіз літератури з методів синтезу, хімічних властивостей, зокрема, напрямків перегруповань тетрагідроспірохіназолін-4'(3'H)-ону, а також реакційної здатності продуктів цих перегруповань.

Другий розділ дисертації присвячено дослідженню реакційної здатності різноманітних аналогів тетрагідроспірохіназолін-4'(3'H)-ону в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака та з фосфора хлороксидом. За допомогою спектральних даних, а також даних рентгеноструктурного дослідження автором проведено детальний структурний аналіз отриманих продуктів, обґрунтовано вплив будови вихідних речовин на особливості перебігу реакцій та структуру кінцевих продуктів, запропоновано схеми можливих механізмів утворення останніх.

Третій розділ дисертації, який складається з кількох підрозділів, присвячено дослідженню реакційної здатності продуктів перегруповання 5',6',7',8'-тетрагідро-1'H-спіро[циклогексан-1,2'-хіназолін]-4'(3'H)-ону в реакціях з електрофільними реагентами різних типів. Показано вплив умов реакції на характер продуктів взаємодії октагідроакридин-4-карбокамідю з солями арилдіазонію, на основі останніх запропоновано метод синтезу

високофункціоналізованих індолів. Проведено детальний аналіз продуктів енового синтезу заміщених октагідроакридинів з малеїмідами, встановлено вплив будови субстрату на структуру продуктів, що утворюються; запропоновано схему механізму, що пояснює виявлені відмінності. Дослідження реакційної здатності 4,5-диформілгексагідроакридин-8а-карбонітрилу дозволило запропонувати метод синтезу нової макроциклічної сполуки, яка може бути використаною як полідентатний ліганд.

Кожний розділ і підрозділ дисертації закінчується експериментальною частиною, де наведено методики синтезу сполук, а також їх спектральні характеристики.

Оцінюючи дисертацію Залізної К.В. в цілому, слід зазначити, що вона виконана на високому експериментальному рівні, автор продемонстрував добре володіння різними синтетичними методами, отримав низку нових органічних речовин, встановив ряд закономірностей щодо їх реакційної здатності, в тому числі – можливих механізмів перетворення, що свідчить про достатню його підготовку як експериментатора.

Разом з тим, у порядку дискусії, слід висловити деякі зауваження.

#### 1. Загальні зауваження щодо оформлення роботи:

- скрізь при описи даних спектрів ЯМР як одиницю виміру хімічного зсуву наведено «м.д.» замість загальноприйнятого в україномовній літературі «м.ч.»;

- в деяких місцях речення розривається схемою (стор. 45, стор. 134), схеми розтягнуто на 2 сторінки (стор. 55, 72, 86) або назву рисунку «відірвано» від самого рисунку (стор. 113, 119);

- замість україномовної назви «гранична структура» автор застосовує буквальний переклад «межова структура» (стор. 63, 69, 134);

- при наведенні виходів продуктів в експериментальній частині дуже часто позначку «%» відірвано від відповідних цифр.

#### 2. Розділ 1:

- наведено циклогексанон-2-карбоксамід **1.1** замість **1.4** (стор. 33);

- на стор. 36 наведено посилання на схему 1.6 замість 1.5;
- на стор. 44 наведено **1.24-1.27** замість **1.24-1.25**;
- на стор. 51 наведено карбоксаміду **1.12** замість **1.4**.

### 3. Розділ 2:

- на стор. 54 наведено опис. сполук **2.3, 2.4**, але схема відсутня;
- для проміжної сполуки «**B**» (стор. 58) автор використовує термін «карбокатион», але вона не є такою, оскільки позитивний заряд локалізовано на атомі нітрогену;
- на стор. 61 на одній зі структур (схема 2.5) пропущено заряд «+»;
- при інтерпретації спектру ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки **2.14** (стор. 63, рис. 2.5) автор невірно наводить значення резонансу протонів двох металних груп в області 1.64 м.ч. замість 3.11 м.ч.;
- на стор. 69 наведено **2.3a** з посиланням на схему 2.8 замість **2.4a**;
- на рис. 2.10 (стор. 74) зроблено підпис щодо сполуки **2.21a**, далі йде опис її біологічних випробувань, але сам розділ завершується синтезом сполук **2.19**. Очевидно, як спектральні, так і біологічні характеристики стосуються сполуки **2.19a**;
- в назві сполуки 2.2 (стор. 75) замість «1,2'-циклопента-» повинно бути 1,2'-піроло.

### 4. Розділ 3:

- на стор. 83 при описі спектру замість «в області слабкого поля» повинно бути «в області сильного поля»;
- на стор. 105, 106 сполуки **3.5a, b** помилково позначено як **3.6a, b**;

Безумовно, наведені зауваження не мають принципового значення і не можуть змінити загальної позитивної оцінки представленої роботи. Дисертація логічно побудована та детально викладена, достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. Зміст автореферату цілком відображає основні положення дисертації. Матеріал дисертаційної роботи повністю відображено у 5 статтях, опублікованих у фахових наукових виданнях, та апробовано на різних наукових конференціях.

Детальне ознайомлення з результатами дисертації Залізної К.В. дозволяє оцінити її як закінчене дослідження, що має суттєву наукову новизну та практичну значимість. Представлена робота повністю відповідає вимогам п. 9, 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. щодо кандидатських дисертацій, а її автор, Залізна Катерина Володимирівна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри органічної хімії

хімічного факультету Дніпровського

національного університету ім. Олеся Гончара,

кандидат хімічних наук, доцент

I.M. Тарабара

Вчений секретар



Т. В. Ходанець