

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктора хімічних наук, професора Журавель Ірини Олександрівни на дисертацію **Твердохліб Наталії Михайлівни «Синтез та реакційна здатність солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-хлоропіридинію»,** представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

1 Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки

Дослідження реакційної поведінки реагентів з декількома реакційними центрами протягом десятиліть залишаються в фокусі органічного синтезу. З розвитком технологій виникають нові можливості керування спрямованістю хімічних реакцій, залучення різноманітних підходів до активації процесів, розширення арсеналу методів встановлення структури сполук. Це дозволяє інколи по-новому оцінити потенціал добре відомих реагентів та переглянути синтетичні можливості реакцій.

Особливу увагу з цієї точки зору привертають реагенти, для яких в більшості розроблені методи одержання, і в достатній мірі вивчена реакційна здатність. Такі речовини можуть бути використані в синтезі великих масивів сполук з метою відбору біологічно активних молекул з залученням тотальних скринінгових технологій, що є трендом сучасної фармацевтичної та агрохімічної індустрії.

Реалізовані у роботі напрями, а саме, залучення *N*-заміщених солей 2-галогенопіридинію в гетероциклізації, вивчення впливу будови реагентів та реакційних факторів на перебіг реакцій, розробка та впровадження селективних методик синтезу окремих класів сполук є логічним продовженням розвитку луганської наукової школи органічної хімії. Тому безперечно, зазначене дослідження є своєчасним та в повній мірі відповідає критерію актуальності.

Дисертаційну роботу виконано у відповідності до планових досліджень Луганського національного університету імені Тараса Шевченка за темою: «Подвійна функціоналізація 2-галогенозаміщених солей Крьонке. Stereo- та регіоселективність (специфічність) цих перетворень» (№ державної реєстрації 0116U005510).

2 Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, чотирьох розділів, загальних висновків та списку літератури. Загальний обсяг дисертації становить 155 сторінок. Робота ілюстрована 88 схемами реакцій, 10 рисунками та 13 таблицями. Перелік використаної літератури, який викладено на 20 сторінках, включає 156 джерел.

В огляді літератури проведено узагальнення літературних даних щодо використання солей 2-галогенопіридинію в синтезі низки лінійних структур і азолоазинових систем та відмічено недостатність уваги до зазначеного класу реагентів в останні роки.

В другому розділі дисертації проаналізовано способи синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію, обговорено труднощі розділення та ідентифікації продуктів. Автором запропоновано препаративно зручний спосіб синтезу суміші солей без використання розчинника та доведено можливість подальшого їх застосування в синтетичних схемах без процедури розділення.

Однак, не зрозуміло, чому автор не скористався способом, наведеним в посиланні [76], для спрямування реакції в бік одержання одного продукту.

Третій розділ є основним і найбільш вагомим в дисертації; в ньому детально розглянуто низку перетворень суміші солей *N*-алкоксикарбонілметил/аліл-2-галогенопіридинію в реакціях із *CN*-кислотними реагентами (малонодинітрилом, ціаноцтовим естером, ціаноацетамідом, *N*-ариламидами ціаноцтової кислоти, ціанотіоацетамідом, 2-ціанометилтіазолами, димером малонодинітрилу). Слід зазначити добре вибудовану логіку досліджень, що дозволило дисертанту проаналізувати широку матрицю можливих реагентів і, як наслідок, відслідкувати деякі закономірності та дійти певних висновків.

На жаль, автору не вдалося встановити структуру всіх побічних продуктів, не зважаючи на те, що реакція є досить відомою.

Певну інтригу дослідженню надає складність доведення факту циклізації 2-алкілідензаміщених піридинів в 2-аміноіндолізینی, оскільки наведені дані ІЧ- та ПМР-спектрів в деяких випадках недостатньо переконливі. До того ж в декількох парах таких речовин практично однакові температури плавлення (сполуки **3.7** і **3.8**, **3.28c** і **3.29c**, **3.28f** і **3.29f**,). Це саме стосується і доведення будови ізомерних сполук **3.33** і **3.34**.

На особливу увагу заслуговує ретельний аналіз ймовірних механізмів перетворень.

Досить доречним є порівняння результатів проведених реакцій з аналогічними взаємодіями за участю солей Крьонке.

Розроблені методики дозволили дисертанту запропонувати методологію розширення простору синтетично доступних похідних 1,2-дигідропіридинів та поліфункціоналізованих 2-аміноіндолізинів. Структуру індивідуальних речовин доведено методами ЯМР-, ІЧ-спектроскопії та маспектрометрії.

В четвертому розділі роботи наведено результати вивчення взаємодії солей 2-галогенопіридинію з арилметиленмалонодинітрилами. Автором проведено аналіз можливих шляхів перебігу реакції, запропоновано методики синтезу індивідуальних речовин, просторову будову яких доведено методами двовимірної ЯМР-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу.

3 Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Наукова новизна представленої роботи не викликає сумнівів і зумовлена, перш за все, представленими результатами вивчення взаємодії солей *N*-алкоксикарбонілметил/аліл-2-галогенопіридинію із *C*-нуклеофільними реагентами

(похідними ацетонітрилу та арилметиленмалонодинітрилами). Автору вдалось встановити ряд закономірностей перебігу реакцій і запропонувати способи керування спрямованістю цих процесів, зокрема:

- запропоновано ряд загальних підходів до синтезу *N*-алкоксикарбонілметил/аліл-2-заміщених 1,2-дигідропіридинів та 1,2,3-заміщених індолізинів, що становлять певний інтерес з точки зору цілеспрямованого синтезу речовин з потенційно привабливими властивостями;
- встановлено, що результатом взаємодії солей *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію з ціаноацетамідом є суміш 2-аміноіндолізин-1-карбоксамідів та 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-піридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрилу у співвідношенні 3 : 1, а в ході реакції з ціанотіоацетамідом утворюються *N*-заміщені піридин-2(1*H*)-тіони;
- запропоновано зручний препаративний метод синтезу похідних піридо[3,2-*a*]індолізину – взаємодією солей 2-галогенопіридинію та димеру малонодинітрилу в етанолі в присутності триетиламіну з подальшою обробкою індолізину, що утворився, розчином КОН;
- встановлено, що в залежності від природи солі піридинію реакція з арилметиленмалонодинітрилами відбувається за декількома напрямками:
 - солі *N*-алкоксикарбонілметил-2-галогенопіридинію утворюють суміш ізомерних етил-2-[2-(диціанометилен)піридин-1(2*H*)-іл]-3-акрилатів та 2-аміно-1-ціаноіндолізин-3-карбоксилату;
 - солі *N*-аліл-2-галогенопіридинію дають *N*-аліл-2-диціанометилен-1,2-дигідропіридин.

4 Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, викладених в дисертації, базуються на достатньому експериментальному матеріалі. Для вперше одержаних сполук наведено спектральні характеристики, дані елементного аналізу. Для доведення будови синтезованих речовин використано сучасний пакет фізико-хімічних методів аналізу – спектроскопія ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C , маспектрометрія. Основні наукові положення і висновки роботи базуються на одержаних експериментальних даних і знаходяться у відповідності до сучасних теоретичних положень органічної хімії.

5 Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових виданнях

Ознайомлення з авторефератом та науковими публікаціями дозволяє зробити висновок, що їх зміст дає повну інформацію про об'єм наукової роботи пошуковця. Статті дисертанта опубліковано в загальноновизнаних авторитетних міжнародних журналах – *Tetrahedron*, *Tetrahedron Letters* та *Химия гетероциклических соединений*. Слід відмітити високий рівень цитування в

перших двох. Результати роботи доповідались та обговорювались на наукових форумах різного рівня.

Зміст автореферату є ідентичним до основних положень дисертації.

6 Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці методик синтезу 3-заміщених 2-аміноіндолізинів, 2,4-діоксо-2,3,4,5-тетрагідропіридо[1,2-*d*][1,4]діазепін-1-карбонітрилу, похідних 2,4-діаміно-3-ціанопіридо[3,2-*a*]індолізину та піридо[3,2-*a*]індолізину

У роботі наведено систематичне дослідження хімічних, фізико-хімічних властивостей понад 80 нових речовин. Одержано нову гетероциклічну систему – 10-заміщений 2,4-діаміно-3-ціанопіридо[3,2-*a*]індолізін.

Синтезовані автором сполуки можуть бути привабливим об'єктом для біологічного чи агрохімічного скринінгу.

7 Зауваження та загальна оцінка дисертації

В цілому дисертаційна робота Твердохліб Наталії Михайлівни є завершеним практичним дослідженням, яке позбавлене суттєвих хиб та принципових недоліків. Текст викладено чітко, грамотно, добре структуровано та ілюстровано. Практично відсутні технічні та орфографічні помилки.

Разом з тим, слід відмітити декілька зауважень та побажань до змісту представленого матеріалу:

1. Тема дисертації не є точною (відображає лише один клас солей).
2. Великий відсоток літературних посилань, що мають більш ніж десятирічну давність.
3. Відсутні температури плавлення сполук **3.2a,b; 3.20a,b; 3.21a,b; 3.35, 3.36**.
4. Автором «розроблено зручний препаративний метод синтезу солей *N*-алкоксикарбонілметил(аліл)-2-галогенопіридинію», хоча загальний вихід суміші солей становить лише 30%. В чому відмінність запропонованого способу від описаного авторами публікацій [70, 71], де виходи індивідуальних речовин понад 60%? Чи ідентифікували Ви побічні продукти реакції?
5. В якості недоліку способу синтезу сполук **2.1** за *схемою 2.1* Ви констатуєте перебіг реакції гідролізу (в середовищі етанолу), однак авторами робіт [70, 71] такі солі були виділені і з досить добрими виходами. Далі при проведенні перетворень за *схемою 3.1* (розчинник етанол) гідроліз складноестерної групи не відбувається. Чим можна пояснити такі відмінності?
6. В одній з перших робіт з даної тематики (Pauls H., Krohnke F., *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 1294) наведено взаємодію солей 2-хлоропіридинію з ціаноцтовим естером, де автори поряд з 2-аміноіндолізинами в надлишку основи фіксують утворення 2-етоксиіндолізинів. Чи не спостерігали Ви аналогічного перебігу реакції?
7. Сформулюйте загальні положення щодо перебігу реакцій солей 2-галогенопіридинію з метиленактивними нітрилами.

Зазначені зауваження не впливають на враження від роботи, загальна оцінка є **позитивною**.

8 Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Запропоновані дисертантом методи синтезу становлять практичну цінність зокрема для фахівців, які займаються прикладним органічним синтезом. Окремі результати можуть бути впроваджені у навчальний процес вищих навчальних закладів хімічного профілю.

9 Висновок про відповідність дисертації вимогам

На основі вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертація **«Синтез та реакційна здатність солей N-алкоксикарбонілметил-2-хлоро-піридинію»** є завершеною науковою працею і за актуальністю та об'ємом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень в повній мірі відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, викладених у «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року та № 567 від 27 липня 2016 року), а її автор, **Твердохліб Наталія Михайлівна**, заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата кандидат хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри клінічної біохімії,
судово-медичної токсикології та фармації
Харківської медичної академії
післядипломної освіти
доктор хімічних наук, професор



І. О. Журавель