

# ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**Фарата**

**Олега Костянтиновича**

*«Електрофільні перегрупування шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену і/або кисню та реакції одержаних продуктів»*

## **1. Актуальність обраної теми**

В даний час не доводиться оскаржувати важливість розвитку препаративної хімії гетероциклів, особливо нітрогеновмісних. Останні серед лідерів біологічно-активних речовин або матеріалів для електроніки. Поштовхом до розвитку роботи було виявлене автором несподіване утворення гідроакридинових похідних при дії регенту Вільсмайєра-Хаака на спіро-похідні циклогексанхіназоліна, що має ключовий піримідин-4-оновий фрагмент в своїй структурі. Виявлення принципово нового перетворення для такого відомого в органічному синтезі регенту безумовно заслуговує на увагу, так як виникає питання не тільки про широту його застосування в синтезі нових гетероциклів і власне механізм цієї незвичайної реакції, але і виявлення особливої ролі спіранового фрагменту. У зв'язку з цим вибір теми дисертації є досить обґрунтованим і актуальним.

## **2. Загальні дані про структуру дисертації і аналіз її змісту**

Дисертаційна роботи Фарат О. К. складається з анотацій, вступу, семи розділів, висновків, бібліографії (423 джерела). Матеріали основної частини викладені на 415 сторінках машинописного тексту містять схеми перетворень, молекулярні структури, таблиці і графіки.

Основні літературні передумови роботи і аналогії проаналізовані автором в першому розділі з якого логічно випливають завдання роботи. В якості першого етапу дослідження отримано ряд старших і молодших гомологів циклогексанхіназолінов (другий розділ), зокрема і з атомом нітрогену в боковому циклі і з різноманітними замісниками (розділ 2.1) і показано (розділ 2.2), що в

реакції з реагентом Вільсмайєра-Хаака з задовільними виходами утворюються гідрогенізовані акридини або їх гомологи. Автором виявлені чіткі відмінності в протіканні реакції в залежності від розміру бокового циклу і запропоновано обґрунтоване пояснення причин. В цілому запропонований автором механізм рециклізації виглядає обґрунтованим і настільки цікавий, що буде нами включений в якості завдання до студентського спецкурсу «Реакційні інтермедіати». Тим більше, що запропонована схема реакції не суперечить спостережуваній реактивності сполук **2.2** і **2.27**, перетворення яких закінчуються утворенням біциклічних продуктів; для наступних перетворення запропонована схема 2.23. Маючи в руках такий зручний інструмент побудови 4-амінопіридинів автор в розділі 2.3 синтезував ряд потенційних біологічно-активних сполук.

Цілком логічним стало поширення відкритої автором реакції рециклізації на 1,3 і 3,1-ароксазинони (третій розділ), які є оксигеновими аналогами піримідин-4-онів, при цьому набір і різноманітність отриманих структур дійсно вражає (Схеми 3.6 і 3.12). Цей масив, безумовно, має обґрунтування, так як продукти перетворень потенційно можуть проявляти різноманітну біологічну активність. У цьому плані особливе місце займають спірани з малими циклами - наприклад з фармакофорним циклобутановим фрагментом. Згідно зі схеми фрагментації-рециклізації в реакції 1,3-ароксазинонов з реагентом Вільсмайєра-Хаака утворюються продукти формілювання, причому виділені проміжні третинні амонієві солі у вигляді перхлоратів (четвертий розділ). Автором проведено дуже корисне порівняльне структурне дослідження отриманих після гідролізу альдегідів, що мають в структурі конформаційно-лабільні аліцикли різного розміру. Збіг рентгеноструктурних даних з даними розрахунків методом DFT задовільний, що робить структурні віднесення більш надійними і дозволяє оцінити ступінь структурних деформацій викликаних упаковкою в кристалі.

Відповідні нафтільні похідні в умовах рециклізації з реагентом Вільсмайєра-Хаака привели до різноманітних ксантенових барвників, оптичні спектри яких були детально досліджені в різних розчинниках і виявилися мало залежні від їх природи і обговорюються в п'ятому розділі роботи. Ряд барвників, наприклад **3.83** вельми цікавий і демонструє ефективну УФ-флуоресценцію. З огляду на наявність реакційноздатного альдегідного фрагмента ці, і подібні отримані автором

молекули, мають потенціал як флуоресцентні маркери. Розуміючи, що альдегідная група бере активну участь в хромофорі і її заміна також може бути важливою, автор окремо досліджував ряд конденсацій по цьому структурному фрагменту. Структурний аналіз продуктів конденсації досліджений експериментально і, в ряді випадків, комп'ютерно. Більш того, виявлено ряд чинників, що визначають структуру, в тому числі і роль внутрішньо- і міжмолекулярних невалентних взаємодій. Головним, з моєї точки зору в цій частині роботи, є виявлений автором чіткий зв'язок між ступенем планарності молекул барвника з оптичними властивостями. Багато корисної інформації в частині оцінки впливу диметиламідинового замісника на спектральні властивості ксантенового фрагменту було отримано при порівнянні властивостей синтезованих автором структур типу **5.6** з модельною сполукою **5.16**, синтезованою спеціально. Слід зазначити значні величини Стоксового зсуву ряду синтезованих барвників. Важливо, що електронні та оптичні властивості одержаних барвників добре корелюють з даними по DFT-енергетиці ВЗМО-НСМО і структурами збуджених станів отриманими з даних розрахунків з використання підходу TD-DFT. Той факт що не у всіх розчинниках дані експерименту і розрахунку не співпадають не повинно бентежити автора, так як така ситуація є типовою для доступного для таких великих молекул DFT-алгоритму. Дуже корисні отримані автором барвники, які здатні флуоресцировать в ближній ІЧ-області (до 700 нм). Низька енергетика збудження і емісії робить їх потенційними біомаркерами.

Отримані автором похідні акридину представляють інтерес як біологічно-активні сполуки, тому цілком логічним стало дослідження їх перетворень обговорюваних в шостому розділі. Особливий інтерес представляють перетворення діальдегиду **1.96**, який утворює стійкий за рахунок делокалізації аніон (розділ 6.1). Перспективи використання такого аніону в якості нового ліганда абсолютно очевидні. Не менш цікава, перш за все особливостями конфігураційного поведінки, серія діімінов, отриманих на основі діальдегиду і особливо нові азотовмісні поліпропіленгліколи типу **6.13**, синтезовані в ході роботи. Висока стабільність катіон-радикальних станів таких макроциклов дозволяє рекомендувати цю групу сполук для використання в фотовольтаїці. Значні результати досягнуті автором при функціоналізації частково-гідрованих акридином (розділ 6.2), де запропоновані

корисні metal-free підходи. Стало очевидним, що за рахунок підвищеної рухливості СН-фрагмента в такі акридини можуть бути введені різні функції, в тому числі і фармакофорні. Фундаментальний інтерес представляють реакції нітрування і хлорування ціаноакридинів, що протікають в м'яких умовах. Абсолютно оригінальна участь солей діазонію в реакціях азосполучення ціаноакридинів, тим більше, що на їх основі отримано ряд стабільних гідразонів абсолютна конфігурація яких дуже чутлива до середовища. Конфігураційні перетворення гідразонів досліджені автором спеціально, причому з використанням надійних 2D-ЯМР-кореляцій. Абсолютно природним представляється і фішерівський синтез індолів з відповідних гідразонів проведений на такому широкому масиві субстратів, що перетворення може мати інтерес для комбінаторної хімії. При цьому всі отримані сполуки виділені і повністю охарактеризовані.

Важливими і цікавими є і описані автором в розділі 6.5 кислотно-каталізуємі перегрупування 1,3-бензоксазинів, де механізм представлений схемою 6.29 також буде нами використаний як навчальний приклад у кафедральному курсі «Хімія гетероциклічних сполук».

Завершальний сьомий розділ роботи присвячений оцінці потенційної біологічної активності отриманих сполук. Оцінено потенціал отриманих автором гетероциклів як інгібіторів протеїнкінази СК2 методом молекулярного докінгу (програма Autodock4). Відібрані 14 сполук які було протестовано *in vitro* на кіназному домені людини і зроблено висновок щодо напрямку подальших структурних модифікацій. У розділі 7.2 обговорюються результати дослідження протимікробної, антибактеріальної та протигрибкової активності отриманих в роботі сполук. Зібрані дані, в поєднанні з дослідженням нейротропної активності (розділ 7.3), дають дуже цінну статистику і намічають шляхи подальшої роботи по створенню ефективних ліків.

Автореферат і публікації автора в повній мірі відображають зміст і основні положення роботи.

### **3. Наукова новизна роботи**

Перш за все, слід зазначити, що автором відкритий ряд нових реакцій побудови гетероциклічних систем і показана їх широка застосовність і висока

толерантність по відношенню до різних функціональних груп. Це не тільки значно розширює синтетичний потенціал класичного реагенту Вільсмайєра-Хаака, але і додає розуміння механізмів його дії. Виявлені автором багатостадійні рециклізації настільки характерні і фундаментальні, що можуть бути використані як приклади в викладанні спецкурсів органічної хімії. Особливо привертає глибоке і систематичне дослідження оптичних і спектральних властивостей отриманих барвників і виявлення їх залежностей від розрахованої електронної структури. Важливим і оригінальним є дослідження СН-функціоналізації аліциклічних систем електрофілами. Хоча модельні субстрати і відносяться до активованих, перетворення які спостерігаються автором значно поглиблюють наше розуміння механізмів активації алканів електронодефіцитними реагентами.

#### **4. Ступінь обґрунтованості наукових результатів і положень роботи**

Всі, без винятку, положення роботи є цілком обґрунтованим по ряду причин. По-перше, і це головне, звертає на себе увагу ретельність проведення експерименту і вичерпна спектральна і фізична характеристика отриманих автором нових сполук. У тих випадках, коли автору були необхідні додаткові структурні дані, був використаний рентгеноструктурний аналіз. Поведінка молекул в розчині досліджувався методом ЯМР, що також цілком надійно. При проведенні квантово-хімічних розрахунків використані ті методи і базиси, які для об'єктів такого розміру дозволяють отримати найбільш достовірну інформацію. Механістичні інтерпретації в цілому цілком адекватні і не викликають принципових заперечень.

#### **5. Практична цінність роботи**

Практичне значення роботи взагалі важко переоцінити, тому що потенціал одержаних сполук захоплює безліч областей - від медичної хімії до фотовольтаїки. Важливо, і це зустрічається зараз все рідше, в цій, в основному, синтетичній роботі, наводяться дані по широкому спектру біологічної активності отриманих сполук від здатності пригнічувати протеїнкіназу до протимікробної, антибактеріальної, протигрибкової та нейротропної активності. Про нові перетворення в присутності реагенту Вільмаєйра-Хаака вже говорилося вище і це також можна віднести до важливого для хімії гетероциклів практичного результату.

## 6. Зауваження та загальна оцінка роботи

Загальна оцінка роботи позитивна, як з точки зору обсягу та якості проведеної роботи, її достовірності, так і рівня обговорення результатів. Фундаментальність і важливість роботи для розширення рівня нашого розуміння хімії не викликає сумніву. Робота має цілісний характер, логічно структурована та легко читається. Висновки з роботи цілком обґрунтовані, а автореферат адекватно відображає всі основні положення роботи. Апробація роботи досить надійна, так як всі ключові результати опубліковані в провідній світовій реєр-review періодиці. За дисертаційній роботі є кілька зауважень, в більшій мірі редакційного характеру і які не зачіпають її основних положень:

У літературному огляді не аналізується робота 2018 року Ташкентських хіміків по перетворенню піримідин-4-онів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака;

с. 87 - «...механізму реакції, тому на даний момент його можна вважати достовірним» - механізм може бути «більш імовірним» але ніколи «достовірним»;

с.88 - «в яких позитивний заряд знаходиться на ендциклічному атомі нітрогену хлорімінієвої групи або на атомі нітрогену диметиламіно-групи» - найбільш електронегативний атом в молекулі не може нести позитивний заряд;

с.89 - міркування про стеричний вплив розміру циклу на ступінь депланаризації інтермедіатів **1.57A**, **1.58A** і **2.6a** варто було б підтвердити модельними розрахунками;

с. 90 - невдалий вираз «Сполука 2.48, яка є проміжним інтермедіатом»;

с. 91 - зі схеми реакції слід було б виключити утворення вельми високоенергетичного дикатіона **A**;

с. 98, схема 2.28 - неясно що мав на увазі автор вводячи в схему коментар «(not considering the anion)» - адже в інших подібних схемах противойон не обговорювався;

с. 99 - невдалий вираз: «...неподілена електронна пара атому нітрогену (амінний атом нітрогену) володіє більшою енергією» ;.

с.116 - невдалий вираз «...сучасна наука відійшла від потреби синтезу нових речовин, а сконцентрувалась на синтезі нових властивостей»;

с. 117 - невдалий вираз «Для визначення точної структури продукту **3.5**» - очевидно мається на увазі положення замісників;

с. 237 - невдалий вираз «... цей кут також доволі великий в основному ізольованому стані ( $53^\circ$ ) и не схильний до потенціальної неспецифічної сольватації в полярному середовищі ацетонітрилу (SCRF-PCM модель)"

с.230 - невдалий вираз «... стереоелектронним переносом заряду ...»;

с. 239 - неясно як «Доведено, що сплющення в молекулах **3.69** та **3.77** відбувається в збудженому стані, у тій час, як коливальний рух більш гнучкого циклогексенового кільця запобігає сплющуванню молекули.» ;

с. 256 - неясно, як використовуючи AIM автору вдалося виявити що «..нековалентні взаємодії между атомом C10 та груп C6 (H) спостерігались в **5.8**»;

с. 261 - невдалий вираз «ширина забороненої зони переходу ВЗМО-НВМО»;

с. 261 - невдалий вираз «обертання амідинової групи в ізольованій молекулі **5.6** зберігає конформацію гідрованого циклу в ксантеновій частині і володіє доволі низькою енергією у відповідності з процедурою оптимізованого сканування»;

с. 290 - невдалий вираз «оптична ширина забороненої зони переходу ВЗМО-НВМО»;

с. 292 - розраховані максимуми поглинання наводяться до сотих нм що принаймні на 2 порядки вище помилки методу, наприклад «розраховані максимум поглинання спостерігаються при 433.73 та 507.23 нм»

## 7. Висновок про відповідність дисертації вимогам


На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна Фарата Олега Костянтиновича «Електрофільні перегрупування шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену і/або оксисену та реакції одержаних продуктів» за актуальністю, теоретичною і практичною значимістю, науковою новизною, кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам п.п. 9, 10, 12 та 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015 та № 567 від 27.07.2016), щодо докторських дисертацій, а її автор Фарат Олег Костянтинович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри органічної хімії та  
технології органічних речовин  
Національного технічного університету  
України «Київський політехнічний інститут  
імені Ігоря Сікорського»,  
доктор хімічних наук, професор

Фокін А.А.

*Підпис Фокін А.А. завідувач*



*Сверіла О.В.*