

ВІДГУК

на дисертацію ФАРАТА Олега Костянтиновича
 “Електрофільні перегрупування шестичленних гетероциклів з гемінальним
 розташуванням атомів нітрогену і/або оксигену та реакції одержаних
 продуктів”,
 представлена на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук
 за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Незважаючи на значні досягнення біохімічної науки в встановленні механізмів дії біологічно активних речовин, пошук нових ліків базується в основному на результатах, що були отримані при тотальному скринінгу біологічної активності нових органічних сполук. Відповідно, одним з актуальних завдань, що стоять перед хіміками-синтетиками є розробка методів синтезу і створення великих бібліотек нових хімічних сполук для тестування. Зрозуміло, що швидкий синтез великої кількості речовин можливий тільки за умови отримання базових сполук, які досить легко можуть бути перетворені у великий набір молекул подібної будови. Ця синтетична проблема є важливою і дисертаційна робота Фарата О.К., присвячена створенню нових методів синтезу моно- і конденсованих аза- і оксагетероциклів з використанням електрофільних перетворень шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену і/або оксигену і дослідженню їх хімічних та біологічних властивостей, у цьому сенсі є **актуальною**.

Мета і задачі дослідження.

Головна мета авторського дослідження полягала у систематичному дослідженні закономірностей перетворень під дією електрофільного реагенту Вільсмайера-Хаака таких гетероциклічних систем як 2,2-дизаміщені піримідин-4-они, 1,3бенз(нафт)оксазини, 3,1-бензоксазини, хіназалон-4-они та 1,3-бензодіоксин-4-они. Основна увага при цьому приділялася дослідженню впливу природи аліфатичних циклів, зв’язаних з гетероциклічним каркасом, на умови і результати реакцій.

Суттєвими задачами данної дисертації були також дослідження потенційних можливостей практичного використання отриманих в ході

реалізації головної мети роботи нових сполук, а саме їх фармакологічної активності в серіях *in silico*, *in vitro* та *in vivo* тестів, а також дослідження спектральних характеристик нових ксантенових барвників з амідиновим фрагментом.

Наукова новизна. Експериментальним шляхом знайдені вимоги до структури вихідних оксазагетероциклів для отримання різноманітних гетероцикліческих сполук в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака, що дозволило цілеспрямовано підходити до синтезу гетероциклів визначеної структури. Зокрема відкриті нові перетворення спірохіназалон-4-онів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака до 1-циклогекс(пент)-1-ен-1-ілхіназолін-4-(1Н)-онів, а похідних 1,3-бензодіоксин-4-онів до похідних хлороксантенів. Дослідження формілксантенів дозволило синтезувати нові барвники з цікавими спектральними характеристиками. Зроблено дослідження деяких біологічних властивостей невідомих раніше сполук, отриманих при виконанні синтетичної частини роботи.

Практичне значення одержаних результатів полягає, на мою думку, у створенні автором нового загального і доволі простого, з точки зору експериментальної реалізації, підходу до синтезу ряду нових оксазагетероцикліческих сполук, частина яких в *in vivo* тестах виявила біологічну активність (протипухлинну, антибактеріальну та нейротропну). Слід відмітити також синтез нового класу ксантенових барвників, що містять амідиновий фрагмент. Ці сполуки можуть знайти використання в якості органічних флуорофорів та світлофільтрів, лазерних барвників, сенсиблілізаторів в сонячних батареях.

Дисертація складається зі вступу, семи розділів, висновків, списку використаних джерел (423 посилання).

Перший розділ присвячений аналізу відомих літературних даних (в основному за останні 25 років) по використанню реагенту Вільсмайєра-Хаака в синтезах гетероцикліческих сполук. Okрема частина огляду присвячена аналізу перетворень оксазагетероциклів в гетероцикли іншої будови під дією електрофілів різної природи, включаючи реагент Вільсмайєра-Хаака. Проведений автором критичний аналіз відомих результатів дозволив зробити

висновок про те, що наведені в цій частині огляду дані є досить фрагментарними і не дозволяють в повній мірі передбачати результати можливих електрофільних трансформацій оксазагетероциклів. Дисертаційна робота О.К.Фарата надолуджує цей недолік і таким чином є **новою і оригінальною**.

Другий розділ дисертації присвячений результатам досліджень перетворень гідрованих похідних гемінальних азинів під дією як реагенту Вільсмайєра-Хаака так і хлорокису фосфору. Найбільш вагомими, на мій погляд, результатами, представленими у цьому розділі, є встановлення суттєвого впливу розміру аліфатичних анельованих та спіро-циклів в 2,2-дизаміщених піримідин-4-онах на умови перебігу їх перетворень під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака та пояснення причин утворення продуктів різної будови. Ці результати дозволили розробити препаративні методи синтезу формілвмісних конденсованих гетероциклів нових типів.

У **третьому розділі дисертації** розглянуті нові реакції 1,3-бенз(нафт)оксазинів та 3,1-бензоксазинів з реагентом Вільсмайєра-Хаака, які приводять до утворення похідних ксантенів, які містять формільну групу і диметиламідиновий фрагмент, та акридинів, відповідно. Особливе значення цієї частини роботи має, на мій погляд, знайдена автором залежність протікання реакції з 1,3-бензоксазинами від електронної природи замісників в α -положенні до атому оксигену та від розміру спіроцикли, зокрема похідних ксантену, які містять формільну групу та диметиламідиновий фрагмент.

Четвертий розділ дисертації присвячений систематичному вивченю реакційної здатності гемінальних оксазагетероцикліческих систем в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака на прикладах похідних хіназалон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів. Дисертантом були відкриті нові електрофільне перетворення в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака спірохіназалон-4-онів в до 1-циклогекс(пент)-1-ен-1-ілхіназолін-4-(1Н)-онів, а похідних 1,3-бензодіоксин-4-онів до похідних хлороксантенів;

Логічним розвитком результатів, отриманих у третьому розділі дисертації, став синтез нових барвників на основі формілксантенів, а також вивчення їх спектральних характеристик в різних органічних розчинниках. Ці результати викладені у **п'ятому розділі дисертації**. Дисертант надійно довів визначальний вплив амідинового фрагменту на спектральні характеристики ксантенових барвників, а саме, що протонування отриманих барвників трифтороцтвою кислотою відбувається за амідиновим фрагментом, що і є причиною гіпсохромового зсуву максимуму поглинання.

Шостий розділ дисертації присвячений дослідженню реакційної здатності ціанопохідних гідроакридину, синтези яких були розглянуті в другому розділі дисертації. Дисертант приводить широкий спектр реакцій похідних гідроакридину як з нуклеофільними так і з електрофільними реагентами. Проведене дослідження демонструє великий синтетичний потенціал отриманих автором ціанопохідних гідроакридину.

В **сьомому розділі дисертації** наведені спроби автора прогнозувати біологічну активність синтезованих сполук, а також деякі експериментальні результати дослідження біологічної активності. Проте, як на мене, отримані результати поки що не дають особливих підстав для оптимізму. Ця робота, безумовно, вимагає серйозного продовження.

Достовірність результатів та висновків. Рецензована робота виконана на високому науковому рівні. Одержано та узагальнено великий за об'ємом і цікавий за змістом експериментальний матеріал, опис якого міститься в **2,3,4,5,6 розділах дисертації**. Автор виявив експериментальну майстерність для виділення та ідентифікації одержаних сполук. Структура синтезованих речовин однозначно встановлена і підтверджена за допомогою сучасних методів фізико-хімічного аналізу та квантової хімії. Отже, достовірність основних результатів не викликає сумніву і в мене немає серйозних зауважень по суті наведених в дисертації результатів. Особливо хочу відмітити, що розроблені автором методи синтезу є простими і не вимагають використання високих або низьких температур, робіт під тиском, агресивних газів і т. п. Це має велике значення при створенні великих бібліотек сполук, або при масштабуванні того чи іншого синтезу.

Проте на деяких моментах, які, на мій погляд, треба було б відобразити, хочу зупинитися. На стор. 73-74 дисертації автор стверджує що “детальне дослідження механізмів електрофільних перегрупувань може бути вагомим внеском в розвиток теоретичних уявлень в органічній хімії “, з цим твердженням неможливо не погодитися. В той же час в 2- 5 розділах дисертації автор наводить досить складні схеми для пояснення утворення кінцевих продуктів реакцій, які називає механізмами реакцій, що, на мій погляд, дуже сміливо. При цьому майже не розглядається введений в даних схемах стадії і не робить зусиль для синтезу можливих інтермедіатів для дослідження їх подальших перетворень у відповідності з запропонованими їм схемами. Навіть коли такий інтермедіат дисертант отримує (сполука 2.48, схема 2.18), він не спробував використати його в подальшому синтезі сполуки 2.46 у відповідності з схемою 2.19. Серйозне дослідження механізму реакцій неможливе без розгляду, зокрема, впливу природи замісників на перебіг реакції. В другому розділі дисертації такий вплив розглянуто тільки на прикладі розмірів анельованих і спірокарбоциклів, проте не розглядається можливість впливу замісників в цих карбоциклах. Деякі спроби з'ясувати вплив електронної природи замісників на протікання реакції з реактивами ВІЛЬСМАЙЕРА-ХААКА були зроблені на прикладах 1,2-бенз(нафт)оксазинів 3.10 – 3.49. Порівняння результатів реакцій сполук з різними замісниками в ароматичній частині молекули дозволило зробити певні висновки при про вплив електроноакцепторних замісників брому або йоду на умови реакції. Проте не зовсім зрозуміло, чому не були проведенні відповідні досліди у випадку замісників, що є більш електроноакцепторними і, певна річ, з замісниками електронодонорної природи.

Найбільш неприємне враження на мене склав виклад матеріалу в великому (80 стор.) п'ятому розділі дисертації. В першу чергу впадає вічі певна невиразність в пояснені причин, які змусили дисертанта звернутися до вивчення можливості синтезу барвників на основі отриманих ним

гетероциклічних сполук. Які були підстави сподіватися, що саме отримані ім гетероцикли ксантенової будови повинні суттєво вплинути на оптичні властивості нових барвників? Деякі вирази не дозволяють чітко зрозуміти, що дисертант має на увазі, коли говорить про *стереоелектронний перенос заряду від неподіленої електронної пари* (стор. 237), або *перенос неподіленої пари атомів нітрогену з sp²-орбіталі на p-орбіタル* (стор. 283, 292). Доказом утворення цвіттер-іону сполукою 5.24 дисертант називає дані РСА фосфатної солі цієї сполуки. Дисертант використовує результат реакції сполуки 5.17 з трифтороцтвою кислотою як доказ високої π-донорності амідинового фрагменту в синтезованих ксантенових барвниках. Цікаво було б знати з яких міркувань можна було би сумніватись в цьому.

В розділі сьомому дисертації наведені результати біологічних досліджень сполук, які не розглядалися в попередніх частинах роботи. Навіщо це зроблено в дисертації не повідомляється, наприклад сполуки 7.1 і 7.3) раніше в дисертації не розглядалися.

Дисертаційна робота не позбавлена деяких невдалих виразів: *В спектрах ЯМР ¹H сигнали атомів*, замість сигналі ядер (стор. 78, 83, 92), *структуроу встановлено да допомогою мас-спектрометрії* (стор. 123), (мабуть, все-таки склад?), *незважаючи на значно знижену електрофільність карбонільних груп* (стор. 26 автореферату), як визначалось це зниження?, *альдегідна група існує в розчині ДМСО у вигляді вінілового спирту* (стор. 85). Зустрічаються помилки, наприклад, *полоси замість смуги, гіпсохромові замість гіпсохромні, Стоксов замість Стоксів зсув.*

Загальна оцінка роботи. В цілому дисертаційна робота Фарата О.К. є завершеним, цілісним науковим дослідженням, яке виконане на сучасному науковому та експериментальному рівні. Ознайомлення з науковими працями дисертанта, які опубліковані в провідних хімічних журналах, дає змогу зробити висновок, що автор займає провідні позиції в області хімії оксазагетероциклів, а представлена робота є **новою та оригінальною**. В дисертаційній роботі наведені всі необхідні дані, які підтверджують положення та висновки дисертації. Дисертація відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою кабінету

Міністрів від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами). Автореферат повністю відображує зміст дисертаційної роботи.

Матеріали кандидатської дисертації Фарата О.К. в докторській дисертації не використані.

Без жодного сумніву, рецензована робота відповідає вимогам МОН України до докторських дисертацій, а її автор – Фарат Олег Костянтинович заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент,

доктор хімічних наук, професор,

заслужений діяч науки і техніки України