

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктора хімічних наук, професора Журавель Ірини Олександровни на дисертацію **Фарата Олега Костянтиновича «Електрофільні перегрупування шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену і/або оксигену та реакції одержаних продуктів»**, представлену на здобуття наукового ступеня доктора 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

Кінець минулого сторіччя дещо змінив парадигму органічного синтезу. Натепер практично немає обмежень в реакційній здатності окремих класів сполук: за певних умов можливо ввести в реакцію будь-які реагенти. Та чи не єдиним обмеження є хімічна фантазія дослідника, його відчуття молекули, синтетичний талант. Особливу увагу в цьому сенсі привертають взаємодії, які відбуваються за рециклізаційними механізмами. У більшості випадків це каскадні процеси, в яких зі зміною кожного окремого параметру векторність перетворень зростає в рази і для доведення будови кінцевих продуктів необхідні не абиякі зусилля та знання.

Саме до таких неординарних перетворень можна віднести серію перегрупувань шестичленних гетероциклів з гемінально розташованими атомами Нітрогену та Оксигену під дією електрофільних реагентів, зокрема реактиву Вільсмайєра-Хаака. Даний синтетичний напрямок протягом довготривалого часу успішно реалізується в стінах ДВНЗ УДХТУ під керівництвом професора Маркова В.І. і став візитівкою наукової синтетичної школи.

Представлена робота є логічним узагальненням значного синтетичного матеріалу з дослідження хімічної поведінки структурно споріднених гетероцикліческих систем в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака та вивчення хімічного потенціалу кожного з можливих хемотипів кінцевих продуктів. Отримані результати стали підґрунтам для формулювання теоретичних положень, які дозволяють пояснити напрямок взаємодії, передбачити структуру продуктів реакції та оцінити можливість впливу на спрямування процесу.

Автором роботи запропоновано, теоретично обґрунтовано та експериментально розвинено перспективний науковий напрямок, пов'язаний з розробкою методів синтезу та хімічної модифікації продуктів електрофільних перегрупувань з застосуванням широкого кола гетероциклів з гемінально розташованими атомами Нітрогену та Оксигену, дослідженням можливих механізмів перетворень, вивченням будови та оцінкою потенційних властивостей синтезованих речовин, що в повній мірі відповідає критерію актуальності.

Дисертаційну роботу виконано у відповідності до планових досліджень ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» за темами «Закономірності утворення Нітроген- та Сульфурвмісних гетероциклів. Нові перегрупування в умовах реакції Вільсмайєра» (№ державної реєстрації 0112U002060, 2012-2014 рр.) та «Нові синтетичні методи дизайну Нітроген- та Сульфурвмісних біологічно-активних сполук» (№ державної реєстрації 0115U003159, 2015-2017 рр.).

## **2 Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту**

Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, літературного огляду, шести розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел. Загальний обсяг дисертації становить 463 сторінки. Робота ілюстрована 171 схемою та 84 рисунками, містить 29 таблиць. Перелік використаної літератури, який викладено на 48 сторінках, включає 423 джерела, з яких 170 – за останні 10 років.

У *вступі* обґрунтовано актуальність роботи та вибір об'єктів, сформульовано мету та завдання дослідження, відображену наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

*Огляд літератури* містить дві частини, в першій з них наведено аналіз і систематизовано дані щодо синтезу гетероцикліческих систем в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака; друга – присвячена опису різноманітних рециклізацій гетероциклів під дією електрофільних реагентів. Показано, що дослідження в даній царині є незавершеними та логічно не узагальнені. Фактичний матеріал недостатній для формулювання загальних висновків щодо поведінки структурно споріднених циклів з різноманітними замісниками в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака. Також суттєві прогалини існують в розумінні хімічних властивостей кінцевих продуктів перегрупувань та можливостей їх практичного застосування.

*В другому розділі* дисертації розглянуто перебіг перегрупування гідророзчинів похідних гемінальних діазинів під дією реактива Вільсмайєра-Хаака. Зокрема проаналізовано вплив розміру аліфатичних анельованих та спіро-циклів в структурі 2,2-дизаміщених піримідин-4-онів на перебіг реакції.

Автором проведено аналіз можливих шляхів взаємодії, запропоновано механізм, що їх описує, розроблено методики синтезу індивідуальних речовин, структуру яких доведено методами ЯМР-спектроскопії та РСА.

*В третьому розділі* системно проаналізовано хімічну поведінку 2,2-

дизаміщених 1,3-бензоксазинів, 1,3-нафтоксазинів та ізомерних до них 3,1-бензоксазінів в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака. Автором встановлено утворення як кінцевих продуктів перегрупувань похідних ксантенів та акридінів, запропоновано механізми реакцій.

*В четвертому розділі* продовжено вивчення рециклізаційних перегрупувань на прикладі похідних хіназолон-4-онів та 1,3-бензодіоксин-4-онів.

Ретельний аналіз експериментальних даних, викладених в розділах 2 – 4, дозволив автору дійти певних висновків щодо напрямку взаємодії реагенту Вільсмайєра-Хаака з усіма синтетично доступними гетероциклічними системами з геміально розташованими атомами Нітрогену та Оксигену, виділити критичні параметри та запропонувати механізми перетворень.

*П'ятий і шостий розділи* присвячені вивченю можливих напрямків подальшої модифікації продуктів перегрупувань з метою цілеспрямованого синтезу речовин із заданими властивостями. Автором проведено низку перетворень з залученням усіх можливих реакційно здатних фрагментів молекул та розроблено методики синтезу систематичних рядів відповідних функціоналізованих похідних формілксантенів, перспективних як оптичні барвники. Значну увагу приділено дослідженю впливу амідинового фрагмента на спектральні характеристики синтезованих барвників.

*Сьомий розділ* дисертації містить аналіз результатів фармакологічного вивчення низки модифікованих похідних на основі продуктів представлених перегрупувань. Автор констатує доцільність пошуку біологічно активних речовин різнонаправленої дії в даному ряду сполук.

### **3 Наукова новизна дослідження та отриманих результатів**

Наукова новизна роботи полягає в розробці нового перспективного наукового напрямку в хімії гетероциклічних сполук – вивченю шляхів перетворень шестичленних гетероциклічних систем із геміально розташованими гетероатомами під дією електрофільних реагентів, осмисленню механізмів перетворень, встановленню будови продуктів реакцій та дослідженю можливостей їх практичного застосування.

- В теоретичній площині автором вперше чітко сформульовано структурні і реакційні умови для здійснення зазначених рециклізаційних перетворень, надано пояснення спрямуванню реакції з залученням резонансних структур та викладенням ймовірних механізмів перетворень.

- Знайдено умови селективного синтезу низки сполук як основних продуктів перегрупування шестичленних циклів з геміально розташованими атомами Нітрогену та Оксигену в різноманітних комбінаціях під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака.

- Розширено матрицю субстратів для зазначеного перегрупування на низку похідних піримідин-4-онів, 1,3-бензоксазинів, 1,3-нафтоксазинів, 3,1-бензоксазинів, 1,3-бензодіоксин-4-онів та встановлено структуру продуктів в кожному перетворенні. Автором здійснено раніше невідоме перегрупування

1,3-бензодіоксин-4-онів під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака з утворенням перхлорату похідного хлороксантену.

- Безсумнівним теоретичним і практичним надбанням є опрацювання та реалізація низки підходів до функціоналізації формілксантенів як основних продуктів перегрупування 1,3-бензодіоксин-4-онів під дією електрофільних реагентів, та розробка методології пошуку серед продуктів реакцій флуоресцентних барвників.

- Розширено межі функціоналізації 4,5-дiformільногого похідного акридин-8а(*1H*)-карбонітрилу, тетра- та октагідроакридинів, циклогексанон-2-карбоксаміду як основних продуктів вищезазначених перетворень.

- Вперше здійснено профілювання біологічної дії синтезованих сполук з застосуванням сучасних технологій віртуального скринінгу. Результати фармакологічних досліджень підтвердили перспективність синтезованих сполук як нових потенційних біологічно активних речовин.

#### **4 Ступінь обґрутованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Достовірність та обґрутованість результатів і висновків, викладених в дисертації, сумнівів не викликають. Використані методи та запропоновані синтетичні методики добре описані, цілком логічні та відтворювані. Для доказу будови вперше синтезованих сполук широко використано сучасні фізико-хімічні методи – спектроскопія ІЧ, ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$ , двовимірна спектроскопія COSY, NOESY, HSQC, HMBC, DEPT; мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз. Для підтвердження перспектив практичного застосування синтезованих речовин застосовані флуоресцентна спектрофотометрія, молекулярний докінг та фармакологічні дослідження *in vitro* та *in vivo*.

Основні положення, представлені автором, його пояснення і висновки базуються на достатньому масиві експериментальних даних, є достовірними і науково обґрутованими.

#### **5 Повнота висвітлення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях**

За матеріалами дисертації опубліковано 58 статей, 12 з них – у наукових виданнях, що входять до наукометричних баз. Результати роботи доповідались та обговорювались на міжнародних конференціях і представлені у вигляді тез доповідей. Ознайомлення з авторефератом та науковими публікаціями надає повну інформацію щодо напрямку, об’єму та результатів проведеної роботи.

Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації.

#### **6 Практичне значення одержаних результатів** полягає у розробці та узагальненні нового підходу до застосування електрофільних перегрупувань низки шестичленних гетероциклів з метою синтезу нових гетероцикліческих систем.

Розроблено та апробовано методики рециклізаційних перетворень з заличенням в якості субстрату заміщених піримідин-4-онів, 1,3-бензоксазинів, 1,3-нафтоксазинів, 3,1-бензоксазинів, 1,3-бензодіоксин-4-онів. Запропоновано препаративні методи одержання ксантенових альдегідів та їх модифікації в умовах реакції Кньовенагеля, досліджено оптичні властивості кінцевих продуктів. Здійснено низку перетворень ціанопохідних гідрованих акридинів та досліджено фармакологічні властивості одержаних сполук.

**7 Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Запропоновані дисертантом підходи до синтезу цільових сполук становлять практичну цінність зокрема для фахівців галузі органічного синтезу, а також спеціалістів з розробки лікарських та агрохімічних засобів, оптичних барвників, біомаркерів тощо. Доцільним та цілком логічним є впровадження окремих результатів дослідження у навчальний процес закладів вищої освіти хімічного профілю при викладанні органічної хімії на магістерських програмах та в аспірантурі.

**8 Зауваження та загальна оцінка дисертації.** В цілому дисертаційна робота Фарата Олега Костянтиновича є завершеним практичним дослідженням, яке позбавлене принципових хиб та недоліків. Загальна оцінка роботи є **позитивною**.

Робота написана доброю українською мовою, хоча зустрічаються орфографічні помилки (стор. 38, 51, 54, 59, 70, 81, 84, 114, 116, 127, 227, 316, 364, 418), некоректні вирази (стор. 43, 57, 67, 71, 92, 99, 114, 119), помилки в схемах реакцій (стор. 61). В ході детального ознайомлення з текстом дисертації виникли деякі більш конкретні зауваження та запитання.

1. Назва дисертації занадто широка, оскільки з можливих електрофільних реагентів розглянуто лише реактив Вільсмайєра-Хаака.
2. Доцільно в роботі наводити висновки до кожного розділу.
3. Чи не розглядаєте Ви можливість поширення даного дослідження на конденсовані системи з фурановим, тіофеновим, поліазольними чи поліазиновими циклами, адже піролопіримідин-4-они було включено до дизайну Ваших досліджень?
4. Зважаючи на неоднозначність перебігу рециклізаційних перетворень які саме реакції Ви вважаєте препаративними? Чи є альтернативні методи синтезу для продуктів цих перетворень?
5. Чи були виділені інтермедіати в будь-якому із рециклізаційних перетворень? Що є підґрунтям для запропонованих механізмів реакцій?
6. Чи не розглядали Ви доцільність отримання патентів на способи синтезу окремих сполук?
7. Синтез речовини 4.9 відбувається за умов нагрівання реагентів у відкритому тиглі без розчинника при 120°C впродовж 20 хвилин.

Яким чином, на Ваш погляд, за даних умов відбувається гідроліз проміжної сполуки?

8. Незрозумілим залишився обраний дизайн фармакологічних досліджень. На яких підставах обрані напрями досліджень? Які препарати були використані як препарати порівняння за всіма методиками? Набір штамів мікроорганізмів не відповідає вимогам для проведення доклінічних випробувань на мікробіологічну активність.
9. Підпис до рис. 7.7 (стор. 406) не є логічним.
10. Як Ви бачите подальший розвиток представленого Вами наукового напрямку?

## 9 Висновок про відповідність дисертації вимогам

На підставі вище викладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Фарата Олега Костянтиновича «Електрофільні перегрупування шестичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену і/або оксигену та реакції одержаних продуктів» 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 докторських 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, **ФАРАТ Олег Костянтинович** заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора 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

