

ВІДГУК

офіційного опонента Циганкова Олександра Валерійовича на дисертаційну роботу Загорулько Сергія Павловича на тему: «**Рециклізації заміщених хроменів під дією дінуклеофілів**», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія»

1. Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Сьогодні фокус органічної хімії значно змістився з цільового синтезу окремих молекул до створення бібліотек структурно-складних органічних сполук для заповнення та систематичного дослідження хімічного простору в рамках концепцій хімії молекулярної різноманітності і медично-орієнтованого синтезу, зокрема, з метою виявлення нових біологічно активних речовин.

Ретельним аналізом літературних даних стосовно хімічних властивостей похідних 4H-хромен-4-онів, здобувач розкрив синтетичний потенціал даного класу сполук, похідні якого є привабливими об'єктами для синтезу на їх основі барвників, флуоресцентних маркерів, фоточутливих елементів, а також сполук з широким спектром біологічної активності. Реакції на основі похідних 4H-хромен-4-онів з легкістю дозволяють синтезувати досить складні об'єкти будова котрих поєднує декілька фармакофорних фрагментів у одній молекулі.

У світлі зазначеного вище розробка методів синтезу та дослідження природи 4H(2H)-хромен-4-імінів(амінів), які є альтернативними аналогами 4H-хромен-4-онів, беззаперечно є актуальною задачею, адже синтетична доступність та відносна стабільність їх похідних дають перспективи щодо подальшого використання в органічному синтезі у якості цінних будівельних блоків.

Робота є складовою частиною наукових досліджень, які виконуються згідно планів Міністерства освіти і науки за держбюджетною темою «Нові синтетичні методи дизайну Нітроген- та Сульфурвмісних біологічно-активних сполук» (№ держреєстрації 0115U003159).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертаційній роботі. Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням таких фізико-хімічних методів доведення будови та чистоти отриманих органічних сполук, як хімічний синтез, тонкошарова хроматографія, елементний та рентгеноструктурний аналіз, ІЧ-, ЯМР- ^1H , ^{13}C , спектроскопія з використанням гетероядерних кореляцій ^1H - ^{13}C HSQC і HMBC, мас-спектрометрія. Доцільним було також використання гнучкого молекулярного докінгу та біохімічне тестування *in vitro* та квантово-хімічних розрахунків для встановлення особливостей будови деяких сполук із залученням DFT методу.

Висновки є логічним обґрунтуванням змісту дисертації і відповідають поставленим завданням. Наукова значимість одержаних результатів є незаперечною.

3. Наукова новизна дисертаційних досліджень. При вирішенні поставлених завдань дисертантом одержано нові наукові результати, які за своєю сутністю і змістом повністю відповідають спеціальності 102 «Хімія»:

- взаємодією похідних 4-аміно-2Н-(бензо[*g*]) хромен-2-іл(іден)малональдегіду з надлишком гідразину, у результаті каскадного перетворення, ініційованого реакцією Міхаеля, синтезовано раніше невідомі *o*-гідроксифенільні похідні - 2-(1'Н,2Н-3,4'-дипіразол-5-іл)фенолу(нафтолу). Аналогічним чином проходить рециклізація похідних 4-аміно-2Н-

(бензо[*g*])хромен-2-іліден)малональдегіду при дії гуанідину з утворенням похідних 2,2'-діаміно-4,5'-біпіридин-6-іл)фенолу(нафтолу);

- встановлено, що рециклізація похідних 4*H*-хромен-4-імінів при дії 1,2(1,4)-ди-*N*-нуклеофілів приводить до утворення 2-(1*H*-піразол-3-іл)фенолів та 2-(1,4(5)-(бензо)діазепін-4-іл)фенолів;

- рециклізація 2-арил-4*H*-хромен-4-імінів під дією тіосемикарбазиду завершується утворенням 3-арил-5-*o*-гідроксиарил-1*H*-піразол-1-карботіоамідів по механізму 5-екзо-триг-циклізації. У присутності надлишку піперидину дані хроменоіміни аналогічно реагують з гідразидами ароматичних кислот (ізонікотинової, бензойної, саліцилової і 4-метоксибензойної);

- показано, принципову відмінність реакційної здатності 4*H*-хромен-4-імінів від похідних 4*H*-хромон-4-онів у реакції з малононітрилом. Взаємодія похідних 2-арил-4*H*-хромен-4-імінів з малонодинітрилом проходить за участі у циклізації іміногрупи і приводить до утворення похідних 2-аміно-6-(2-гідроксифеніл)-4-(4-нітрофеніл)нікотинонітрилу. За відсутності електроноакцепторної групи в арильному циклі переважає заміщення малонодинітрилу по іміногрупі.

4. Теоретичне та практичне значення результатів досліджень. Одержані С. П. Загорулько результати мають практичне і теоретичне значення. Під час наукових досліджень:

- розроблено препаративні методи синтезу ряду практично корисних гетероциклічних систем, котрі містять у своїй структурі 1,3-бензоксазинове ядро або піразольний цикл і *o*-гідроксифенільну групу.

- проведено тестування *in vitro* знайдено сполуки, котрі проявляють бактерицидну активність по відношенню до штаму *Acinetobacter baumannii*, а також фунгіцидну активність відносно штаму *Candida albicans*.

5. Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Головні положення дисертації повністю викладені у спеціалізованих фахових виданнях, які відповідають спеціальності 102 «Хімія». Основні наукові результати опубліковані в 15 наукових працях, зокрема 4 статті опубліковано в журналах, що індексуються міжнародними науко-метричними базами Web of Science, Scopus та доповідались на міжнародних та національних наукових конференціях, за матеріалами яких опубліковано 11 тез доповідей.

6. Зміст та оформлення дисертації, завершеність дисертації в цілому.
Зауваження та побажання.

Загальні дані про структуру роботи. Дисертаційну роботу Загорулько Сергія Павловича присвячено синтезу нових незаміщених похідних 4H(2H)-хромен-4-імінів(амінів), а також вивченню реакцій рециклізації останніх під дією N-динуклеофільних реагентів.

Робота складається зі вступу, літературного огляду, та двох розділів у яких висвітлено основний зміст власного дослідження автора дисертаційної роботи, загальних висновків і списку використаних джерел, що містить 124 посилання.

Перший розділ дисертації присвячено аналізу літературних даних стосовно хімічних властивостей похідних 4H-хромен-4-онів під дією динуклеофільних реагентів різної природи. Синтетичний потенціал даного класу сполук робить їх привабливими об'єктами для вивчення реакцій рециклізації, що в свою чергу цілком відповідає та задовольняє тематиці даної дисертаційної роботи.

Другий розділ присвячено дослідженню хімічних властивостей диформіл похідних 4-аміно-2H-хроменів, а саме реакціям рециклізації під дією N-динуклеофільних реагентів.

Третій розділ присвячено пошуку та розробці нових методів синтезу похідних 4Н-хромен-4-імінів і вивченню реакцій рециклізації під дією N-, C-нуклеофільних реагентів.

Для підтвердження експериментальних даних, що представлено в дискреційній роботі було використані наступні методи тонкошарова хроматографія, елементний та рентгеноструктурний аналіз, ІЧ-, ЯМР- ^1H , ^{13}C , спектроскопія з використанням гетероядерних кореляцій ^1H - ^{13}C HSQC і HMBC, мас-спектрометрія.

Зауваження та побажання. Дисертація викладена ясно, результати експериментів подані у відповідності до існуючих вимог. Загальна оцінка роботи – *позитивна*. Проте після знайомства з роботою виникли наступні зауваження та побажання:

1. Щодо реакцій диформілпохідних 4-аміно-2Н-хроменів з гідразингідратом, гуанідином та іншими нуклеофілами (розділ 2), автором постійно підкреслюється, що діальдегіди **2.2** та **2.5** мають знижену реакційну здатність, проте автором наголошується, що «на першій стадії реакції відбувається взаємодія молекули гідразину з карбонільними групами з утворенням циклічного інтермедіату **A**» (схема 2.3) і відхиляється альтернативний механізм (схема 2.4). Отже, на основі чого автор надає перевагу механізму, що йде через проміжне утворення похідних імінів?

2. Чим сполуки **3.5**, **3.5b** та **3.3b** відрізняються між собою?

3. Не зовсім зрозуміло чому лужний гідроліз сполуки **3.5b** (стор. 66, схема 3.5) 10% розчином Натрію гідроксиду приводить до утворення хромену **3.6**, тоді як гідроліз, зображений на схемі 3.2, 15% розчином того ж гідроксиду (див. також експеримент стор. 109) призводить до утворення хроменіміну **3.4b**?

4. Чи ідентифікували солі **3.3** взагалі (стор. 63)?
5. На сторінці 112 сполука **3.5b** є перхлоратом (чи хлоридом) проте в її назві не вказано наявність аніону.

Проте ці недоліки не є суттєвими, оскільки вони не ставлять під сумнів новизну дослідження, основні наукові висновки та положення, винесені С. П. Загорулько на захист.

- **7. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Запропоновані дисертантом методи і методики синтезу можуть мати практичне використання у наукових лабораторіях, приватних установах, які займаються пошуком біологічно-активних речовин та питаннями теоретичної та прикладної хімії.

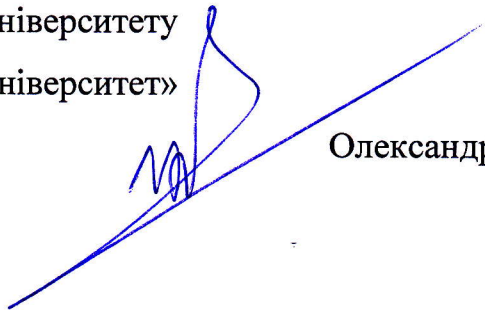
ВИСНОВОК

В цілому, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Загорулько Сергія Павловича на тему: «Рециклізації заміщених хроменів під дією дінуклеофілів», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія», є закінченою науково-дослідною роботою і за актуальністю обраного напрямку, рівнем визначених завдань, методами їх вирішення, обсягом експериментального матеріалу, новизною, науковим та практичним значенням одержаних результатів та висновків повністю відповідає вимогам МОН України до кваліфікаційних наукових праць (наказ МОН України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», та вимогам, передбаченими пунктами 9, 10, 11 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167).

Вважаю, що здобувач Загорулько Сергій Павлович заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія (галузь знань 10 Природничі науки).

Офіційний опонент:

доктор хімічних наук, професор, завідувач
кафедри органічної хімії, біохімії,
лакофарбових матеріалів та покриттів
Національного технічного університету
«Харківський політехнічний університет»
МОН України

Олександр ЦИГАНКОВ

Власноручний підпис д.х.н.

О. В. Циганкова засвідчую:

Олександр ЗАКОВОРОТНИЙ

Вчений секретар Вченої Ради НТУ «ХП»,

Доктор технічних наук, професор



Відшу надійшов до Секретаря ДФ 08.078.002 03.12.2020

Голова робочої
Секретаря ДФ 08.078.002



Простянки О.В.