

67-72-02 / 1
20.01.17

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Руснак Ольги Вікторівни** "**Синтез і дослідження похідних 3-(4-)ацетилфеніл-2H-хромен-2-онів та 1-метилхінолін-2(1H)-ону**", подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Дисертаційна робота Руснак О.В. присвячена розробленню методів синтезу N- та S-вмісних гетеро циклів, які містять структурні фрагменти 3-та 4-заміщених (4-ацетилфеніл)-2H-хромен-2-онів, а також 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1H)-ону та дослідженню їхніх властивостей.

Слід зазначити, що фрагменти кумарину та хінолін-2(1H)-ону містяться у молекулах багатьох природних сполук, алкалоїдів та біологічно активних речовин. Похідні цих сполук, що містять гетероциклічні фрагменти іншої природи проявляють достатньо високу біологічну активність і є перспективними для пошуку серед них нових лікарських засобів. Хімія цих гетероциклів інтенсивно розвивається, про що свідчать щорічні публікації 60–80 статей та поява біля 10 патентів, присвячених хімії кумарину. Тому *актуальність теми дисертаційної роботи* Руснак О.В., яка присвячена розробленню нових підходів до конструювання нітрогеновмісних гетероциклічних систем похідних 2H-хромен-2-ону та хінолін-2(1H)-ону не викликає сумніву.

Дисертаційна робота Руснак О.В. виконана в рамках тематики кафедри органічної і фізичної хімії та екології хімічних виробництв Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича і є частиною досліджень з держбюджетної теми «Синтез та дослідження біологічної, каталітичної й антиоксидантної активності нових похідних аліфатичних, ароматичних і гетероциклічних систем».

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що дисертантом запропоновано підходи до синтезу N- та S-вмісних гетероциклів похідних 3- та 4-заміщених (4-ацетилфеніл)-2H-хромен-2-онів та 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1H)-ону, досліджено особливості їх будови, фізико-хімічні властивості та біологічну активність.

Найважливішими результатами досліджень, що складають наукову новизну роботи є наступне.

Вперше досліджено взаємодію 2H-хромен-2-ону, 3-гідрокси-2H-хромен-2-ону та 1-метилхінолін-2(1H)-ону з 4-ацетилфеніл діазоній хлоридом і показано, що 2H-хромен-2-оновий та 1-метилхінолін-2(1H)-оновий цикли арилюються у положення 3, а 3-гідрокси-2H-хроменовий цикл – у положення 4.

Встановлено, що одержані 3-(4-ацетилфеніл)-2H-хромен-2-он, 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідрокси-2H-хромен-2-он, 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1H)-он легко бромуються в оцтовій кислоті з утворенням відповідних α -бромокетонів, які при взаємодії з піридином, 4-метилпіридином, хіноліном, бензо[f]хіноліном і трифенілфосфіном утворюють четвертинні солі.

Вперше показано, що взаємодія 4-бромоацетилфенілзаміщених кумаринів і 2-хінолону з тіоацетамідом, тіосечовиною, 2-амінопіридином, 2-амінопіримідином, 2-амінотіазолом і 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолом є зручним способом формування гетероциклічних систем тіазолу, імідазо[1,2-*a*]тіазолу, імідазо[1,2-*a*]піридину, імідазо[1,2-*a*]піримідину та триазолотіадіазинів.

Запропоновано умови трикомпонентної реакції 4-ацетилфенілзаміщених кумарину і 2-хінолону з тіосемікарбазидом, 4-хлорофенацилбромідом, 3- α -бромоацетил-2*H*-хромен-2-оном та монохлороцтовою кислотою, що дало змогу за одну стадію одержувати сполуки з тіазольним і тіазолоновим фрагментами.

Встановлено, що одержані α -бромокетони з кумариновим та хінолоновим фрагментами вступають у трикомпонентну реакцію з амінами та 4-хлорофенілізотіоціанатом, що дозволяє отримувати сполуки з 2,3-дигідротіазольним циклом.

З'ясовано, що взаємодія синтезованих четвертинних солей, які містять піридиновий або 4-метилпіридиновий фрагменти, із 4-диметиламіно-бензальдегідом призводить до утворення моно- і бісціанінових барвників. Виявлено, що оптичні спектри бісціанінів характеризуються двома максимумами смуг поглинання, зумовлених взаємодією хромофорів.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у тому, що автором знайдено умови арилювання похідних 2*H*-хромен-2-ону, 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону та 1-метилхінолін-2(1*H*)-ону купрокаталітичною взаємодією відповідних гетероциклів з 4-ацетилфеніл діазоній хлоридом, що зробило їх доступними реагентами для органічного синтезу і дозволяє одержувати на їх основі сполуки з новими ансамблями гетероциклів. На основі одержаних четвертинних піридинієвих солей здійснено синтез моно- і бісціанінових барвників. Знайдено сполуки, які характеризуються значною антимикробною та протигрибковою активністю.

Основні результати дисертаційної роботи Руснак О.В. опубліковані у 20 наукових працях: з них 6 статей (4 - у зарубіжних фахових виданнях, 1 – у фаховому виданні України й 1 – в іншому виданні), в одному патенті на корисну модель та 13 тезах наукових конференцій. Основні результати роботи доповідались на державних і міжнародних наукових конференціях.

Дисертаційна робота Руснак О.В. містить вступ, шість розділів, висновки та список використаних джерел із 169 найменувань. Загальний обсяг дисертаційної роботи складає 156 сторінок., містить 11 таблиць і 14 рисунків.

Основні частина дисертаційної роботи складається із трьох структурних блоків, кожен із яких містить по два розділи (пероший з них - літературний огляд; другий - обговорення результатів досліджень із синтезу речовин, вивчення їхніх властивостей та опис методик проведення експериментів). Перший структурний блок (розділи 1, 2) присвячено хімії 3-заміщених 2*H*-хромен-2-онів. У другому блоці (розділи 3, 4) висвітлено питання синтезу та перетворень 4-функціоналізованих 2*H*-хромен-2-онів, а

також їхні властивості. Третій блок (розділи 5,6) присвячено синтезу -(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону, які є біоізостерами 2*H*-хромен-2-онів, та вивченню їхніх властивостей.

Вступ містить всі необхідні складові частини і повністю відповідає існуючим вимогам.

У *першому розділі (літературному огляді)* узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються методів синтезу 3-арилзаміщених 2*H*-хромен-2-онів та деяких їхніх реакцій. Розглянуто методи побудови заміщеного 2*H*-хроменового циклу та перетворення 2*H* хромен-2-онів у реакціях арилювання, у тому числі в умовах купрокаталізу. У розділі наведено 69 посилань на першоджерела, які охоплюють період з 1967 по 2015 р.р., причому основна кількість посилань відноситься до публікацій 2011-2015 р.р.

На підставі критичного аналізу літературних даних зроблено висновок про те, що відомі методи одержання функціональних похідних 2*H* хромен-2-онів переважно ґрунтуються на використанні важкодоступних вихідних речовин та каталізаторів. Тому перспективним об'єктом для досліджень є 3-(4-ацетилфеніл)заміщений 2*H*-хромен-2-он, в ацетильна група якого дає можливість здійснювати синтези різних хроменовмісних гетероциклічних похідних. Саме тому наступний розділ присвячено цьому питанню.

У *другому розділі* проведено обговорення та глибокий аналіз результатів власних досліджень із синтезу нових гетероциклічних похідних кумарину, та дослідження їхніх властивостей, виконаних дисертанткою.

Здійснено арилювання кумарину 4-ацетилбензендіазоній хлоридом в умовах купрокаталізу, яке дозволило ввести у положення 3 гетероциклу фрагмент ацетофенону. При бромованні ацетильної групи цього продукту синтезовано відповідний фенацилбромід, кватернізацією яким основних нітрогеновмісних гетероциклів та трифенілфосфіну синтезовано відповідні четвертинні солі амонію та фосфонію, а реакція з тіоацетамідом, тіосечовиною, 2-амінопіридином, 2-амінопіримідином, 2-амінотіазолом та 4-аміно-5-(2-метил-3-фурил)-3-меркаптотриазолом дозволила одержати гібридні гетероциклічні похідні, які містять тіазольний, імідазо[1,2-*a*]піридиновий, імідазо[1,2-*a*]піримідиновий, імідазо[2,1-*b*]тіазольний та 7*H*-1,2,4-триазол[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазиновий цикли.

На особливу увагу заслуговує використання автором для синтезу кумарин-триазольних та систем трикомпонентних реакцій за участю одержаного фенацилброміду, тіосемікарбазидому та 4-нітробензальдегіду або 4-диметиламінобензальдегіду. Запропоновано ймовірний маршрут цих перетворень. Для синтезу полігетероциклічних систем реалізовано також інші варіанти трикомпонентних реакцій, у яких у різному поєднанні використано вказаний кумариновмісний ацетофенон та /або фенацилбромід, тіосемікарбазид, інші α -галогеновмісні кетони, хлороцтову кислоту, ацетооцтовий естер, бензиламін та хлорофенілізотіоціанат.

Проведено ціанінову конденсацію описаних вище кумариновмісних четвертинних амонієвих солей та аміновмісних бензальдегідів, у результаті чого одержано відповідні моно- та бісціанінові барвники. У главі значна увагу приділено квантово-хімічним розрахункам синтезованих барвників: оптимізовано їх просторову структуру та розраховано характеристики електронних переходів. Також досліджено біологічну активність похідних 3-феніл-2*H*-хромен-2-онів. У кінці розділу наведено методики проведення синтезів, дані ІЧ та ЯМР спектрів та елементного аналізу синтезованих сполук, які підтверджують будову синтезованих речовин..

У розділі 3 наведено огляд літератури, присвячений аналізу відомих методів синтезу 4-функціоналізованих кумаринів, який містить 27 цитувань. Вияснено, що 4-ацетилфенілпохідні 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону не описані.

У розділі 4, який за побудовою є аналогом розділу 2, описано результати досліджень із синтезу 4-функціонально заміщених 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-онів та вивчення їх реакційної здатності. Для цього арилюванням 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону 4-ацетилфенілдіазонійхлоридом в умовах реакції купрокаталізу одержано 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідрокси-2*H*-хромен-2-он, який перетворено у відповідний фенацилбромід. Для цієї сполуки реалізовано практично всі реакції, описані у розділі 2 для 3-(4-бромоацетилфеніл)-3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону. При реакції з ароматичними амінами та трифенілфосфіном синтезовано відповідні онієві солі, а при взаємодії з тіоацетамідом, тіосечовиною, 2-амінопіридином, 2-амінопіримідином та 2-амінотіазолом - відповідні гібридні гетероциклічні системи, які містять фрагмент 4-заміщеного 3-гідрокси-2*H*-хромен-2-ону.

За участю названого вище кумариновмісного фенацилброміду або вихідного кетону, а також тіосемікарбазиду, заміщених аналінів або тіоізоціанату, заміщених бензальдегідів у різних поєднаннях реалізовано ряд трикомпонентних реакцій, аналогічних описаним у розділі 2. Це дозволило одержати ряд гібридних гетероциклічних систем, що містили 4-заміщений кумариновий цикл.

Реакціями онієвих солей з диметиламінобензальдегідом одержано ціанінові барвники та проведено для них квантово-хімічні розрахунки, які включали оптимізацію просторової будови та розрахунок електронних переходів. Досліджено протимікробну активність деяких синтезованих похідних.

У розділі 5 наведено огляд літератури, присвячений методам одержання похідних 3-арилхінолін-2(1*H*)-онів, який містить 34 посилання. Зроблено висновок, що методи синтезу цих сполук є достатньо затратними. Тому пошук достатньо загальних, небагатостадійних, селективних і дешевих способів їх одержання цих сполук є актуальною задачею.

У розділі 6 представлено результати досліджень дисертантки, які стосуються умов синтезу, властивостей та біологічної активності гетероциклічних сполук, які містять 1-метилхінолін-2(1*H*)-оновий фрагмент. Знайдено умови синтезу 3-(4-

ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону арилюванням 1-метилхінолін-2(1*H*)-ону., який перетворено у 3-[4-(2-бromoацетилфеніл)]-1-метилхінолін-2(1*H*)-он.

Одержані похідні 1-метилхінолін-2(1*H*)-ону вступають у всі реакції, характерні для відповідних похвдних кумарину.

Наявність бромoaцетильної групи дозволила здійснити кватернізацію трифенілфосфіну та нітрогеновмісних гетероциклів. Реакція з тіоацетамідом, тіосечовиною, 2-амінопіридином та 2-амінопіримідином дозволила утворити гібридні гетероциклічні системи тіазолу, імідазо[1,2-*a*]піридину, імідазо[1,2-*a*]піримідину, які містять фенілхінолоновий фрагмент.

Синтезовані автором 4-метилпіридинієві солі вступають в реакцію ціанінової конденсації як за метильною, так і за метиленою групою, в результаті утворюються бісціанінові барвники. Визначені максимуми смуг поглинання отриманих бісціанінів, величини торсійних кутів між хромоформними фрагментами та ступінь взаємодії між ними, а також енергетичні параметри та здійснені кванто-хімічні розрахунки електронних переходів цих барвників. Наведено результати дослідження антибактеріальної та протигрибкової активностей синтезованих сполук. Результати показали, що синтезовані сполуки є перспективними для подальших біологічних досліджень. Відповідно у кожному з експериментальних розділів наведено детальні методики синтезу вихідних та цільових продуктів, подано їх фізико-хімічні характеристики, описи їх ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР та ІЧ спектрів, а також результати елементного аналізу.

В цілому робота містить великий обсяг синтетичних досліджень і заслуговує на позитивну оцінку.

Однак, до роботи є ряд зауважень, які можна розділити на три групи.

1. Зауваження щодо структури дисертаційної роботи.

Як вказувалось вище, дещо незвичним є те, що дисертаційна робота складається із трьох ідентичних за будовою змістових блоків, які містять огляд літератури, обговорення результатів експериментів та опис експериментальних методик. Нумерація сполук проводиться у рамках кожного з розділів. Це, в подальшому, викликало певні проблеми при позначенні номерів сполук у авторефераті.

2. Зауваження щодо методології обговорення результатів експериментів.

У тексті дисертації при обговоренні результатів експериментів із синтезу сполук практично не обговорюється вибір умов проведення реакцій та особливості їх проведення; не наводяться виходи сполук.

3. Не наведено достатньо вагомих доказів, які б підтверджували утворення інтермедіату А як первинного проміжного продукту взаємодії бромкетону 2.4 з тіосемікарбазидом (стор. 29). Для підтвердження утворення вказаних інтермедіатів доцільно було б провести вказані трикомпонентні реакції при послідовному додаванні реагентів у різній послідовності.

При обговоренні будови сполук використовуються тільки лані ІЧ спектрів. На нашу думку, в окремих випадках доцільно було б також використати дані ЯМР спектрів сполук, які б підтверджували їх будову. Слід зазначити, що всі дані ЯМР спектрів і константи спин-спінової взаємодії, які достовірно підтверджують будову синтезованих речовин, наведено у описах методик їх одержання.

На стор.29, 30 та 32 у схемі перетворень наведено формули ймовірних інтермедіатів, утворення яких, на думку автора, має місце при проведенні трикомпонентних реакцій синтезу сполук 2.18, 2.19 та 2.24, 2.25. Однак, дисертант наводить вагомих доказів їх утворення.

4. Незважаючи на те, що дисертаційна робота, в цілому, оформлена добре, має добрий стиль викладення матеріалу, у дисертації зустрічаються окремі помилки комп'ютерного набору, описки та неузгодження частин речення.

Так, на стор 11 у назві сполуки «3-арилзаміщені 2*H*-хромен-2-онів» неузгоджуються відмінки частин назви; також при описі перетворення використано фразу «за наявності каталізатора 1,1-карбонілдіімідазолу (CDI) та органічної основи DBU». У цій реакції CDI є дегідратуючим агентом, а не каталізатором; на стор 13 у схемі реакції неправильно вказано положення замісників у продуктах конденсації 3-арилзаміщених 2*H*-хромен-2-онах та 3-арилпохідних 2*H*-хромен-2-онах. На стор.24 для назви 4-ацетилфенілдіазоній хлориду неправильно використано термін «діазотований 4-ацетилфенілдіазоній хлорид». Слід зазначити, що у експериментальній частині роботи цю сполуку названо правильно. На стор 26 зустрічається вираз «валентним коливанням аліфатичного подвійного зв'язку і карбонільної групи» відповідно

У схемах реакцій, наведених у дисертації (стор. 32, 77, 114) та авторефераті (стор. 8) допущено описку при наборі формули ацетооцтового естеру – пропущено атом Оксигену у естерному фрагменті.

Наведені вище зауваження є незначними і не впливають на основні результати і висновки роботи, не применшують її наукового рівня.

Основні положення і висновки дисертації достатньо аргументовані і обґрунтовані. Їхня достовірність підтверджена експериментальними даними, які одержано із застосуванням сучасних хімічних та фізико-хімічних методів і не викликають сумніву. Склад і будову сполук, синтезованих вперше, ретельно підтверджено спектральними методами та елементним аналізом. Висновки дисертації узгоджуються із одержаними результатами експериментів і не суперечать сучасним теоретичним положенням органічної хімії.

Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.

Таким чином, актуальність проблеми, великий об'єм виконаних досліджень, наукова новизна, методичний рівень, наукове і практичне значення одержаних результаті, дають право стверджувати, що дана робота відповідає вимогам МОН України, які ставляться до робіт на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук, зокрема п.п.9,11,12 положення про "Порядок присудження наукових ступенів і

присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, а її автор – Руснак Ольга Вікторівна заслуговує присудження їй ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
доктор хімічних наук,
доцент кафедри органічної хімії
Національного університету
«Львівська політехніка»



О.І. Гевусь

Підпис д.х.н., доц. Гевуся О.І. засвідчую
Вчений секретар Національного університету
"Львівська політехніка"



Р.Б. Брилинський