67-72-96/2
11.10.18

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Піткович Христини Євгенівни «Арилювання п'яти- і шестичленних гетероциклів арендіазонієвими солями та перетворення продуктів реакцій», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційна робота Піткович Христини Євгенівни присвячена синтезу біологічно активних арилпохідних п'яти- і шестичленних гетероциклів арилюванням арендіазонієвими солями. Застосування реакції Меєрвейна для купрокаталітичного арилювання арендіазонієвими солями нітроген- та оксигеновмісних п'яти- і шестичленних гетероциклів є актуальним дослідженням, оскільки дає можливість одержати нові арилпохідні гетероциклів та конструювати на їх основі гібридні сполуки з цінними фізичними та біологічними властивостями.

Варто відзначити, що дотепер у цій реакції із гетероциклічних субстратів добре вивчено арилювання похідних фурану, оскільки вони виявились найбільш реакційноздатними. Але даних про арилювання шестичленних гетероциклів (крім кумарину) арендіазонієвими солями в літературі практично не було. Це ж відноситься і до мезойонних гетероциклів. Дисертаційна робота Піткович Х.Є. заповнила цю нішу.

Отож, метою дисертаційної роботи було вивчення закономірностей перебігу реакцій арендіазонієвих солей з п'яти- та шестичленними гетероциклами в умовах арилювання за Меєрвейном та дослідження отриманих продуктів у подальших перетвореннях.

Робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку цитованих джерел (219 найменувань). Рукопис містить 221 сторінку, 33 таблиці, 13 рисунків та 3 додатки, які включають рисунки спектрів (додаток А), дані рентгеноструктурного аналізу (додаток Б) та дані мікробіологічного дослідження (додаток В).

В огляді літератури (перший розділ) наводяться дані про реакцію Меєрвейна та її механізм, використання різних каталізаторів для арилювання ненасичених сполук і гетероциклів. Великий обсяг використаних літературних джерел та короткий підсумок щодо відомих синтетичних підходів для синтезу арилпохідних гетероциклів свідчить про ґрунтовний підхід дисертанта до вирішення поставленої проблеми.

У другому і третьому розділах наведені результати власних досліджень автора, які присвячені арилюванню шести- та п'ятичленних нітроген- та оксигеновмісних гетероциклів арендіазонієвими солями. Вказано використання синтезованих арилгетероциклів для конструювання гібридних гетероциклічних систем, що містять триазольні, тіадіазольні, оксадіазольні, тіадіазинові цикли. В цих розділах наведено фізико-хімічні характеристики як вихідних гетероциклічних субстратів, так і продуктів арилювання.

Четвертий розділ містить методики синтезу всіх сполук, які обговорюються у другому та третьому розділах.

Наукова новизна. У дисертаційній роботі Піткович Х.Є. встановлено, що арилювання арендіазонієвими солями похідних N-арилпіролу, мезойонних сполук (3-арилсиднони, бензофуроксан), низки шестичленних гетероциклів (N-метилпіридин-2-он, 5-бромопіридин-2-он, ізодегідрацетова кислота та її естери, 2-пірон-6-карбонова кислота, 6-(1-ізобутеніл)-4-метилпіран-2-он, діетиловий естер хелідонової кислоти, пірано[2,3-*c*]піразолон, N-метилхінолін-2-он, 3- і 7-гідроксикумарини) відбувається селективно в одне положення. Слід відмітити, що при арилюванні N-метилпіридин-2-ону 2-хлоро-4-нітрофенілдіазоній хлоридом відбувається не тільки арилювання, а також і хлорарилювання. Виявлено неочікуваний напрям розщеплення 4-арил-3-гідроксикумаринів, що проходить з розщепленням піронового циклу і утворенням бензилфенолів.

Встановлено, що при взаємодії етил 4-(1*H*-пірол-1-іл)бензоату з арендіазонієвими солями в умовах реакції Меєрвейна відбувається не арилювання, а азосполучення з подальшим окисненням пірольного циклу, в

результаті чого одержано раніше не описані продукти – етил 4-[(5*Z*)-2-оксо-5-(арилгідразоно)-2,5-дигідро-1*H*-пірол-1-іл]бензоати.

Розроблено способи синтезу пірилієвих та піридинієвих солей на основі одержаних сполук, а також похідних піридину з гетероциклічними фрагментами, метод синтезу 4,6-диметил-6-оксо-3-арил-5-піридинкарбонових кислот, які є зручними реагентами для конструювання гібридних структур з [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом.

Практичне значення роботи полягає у тому, що у реакцію Меєрвейна введено нову групу субстратів – низку функціоналізованих гетероциклів і мезойонні сполуки та розроблено способи одержання важкодоступних речовин, які, в свою чергу, є реагентами для подальших трансформацій.

Представлено новий ефективний метод синтезу карбазол-кумаринових π-спряжених систем. Показано, що вони володіють амбіполярною напівпровідністю і можуть бути використані для конструювання органічних світловипромінюючих діодів.

3-Феніл-4-(4-бромофеніл)сиднон та 2-(4-хлорофеніл)-4-[5-(4-нітрофеніл)-2-фурил]-6-фенілпіридин виявились високоактивними відносно штаму золотистого стафілокока. Серед синтезованих заміщених кумаринів та піронів знайдено сполуки, які виявили досить високу активність відносно грампозитивних бактерій, а також проти спороутворюючих бактерій та бактеріостатичну дію у низьких концентраціях. Одержано сполуки, які є перспективними як антимікотичні засоби.

Дисертаційна робота Піткович Христини Євгенівни виконана на високому теоретичному рівні з великим обсягом експериментальних досліджень. Використання комплексу спектральних досліджень (ЯМР ^{1}H, ^{13}C, УФ-спектроскопія, мас-спектрометрія), рентгеноструктурний аналіз, хроматографія, квантовохімічні обрахунки для однозначного доказу будови отриманих сполук підтверджує достовірність наведених результатів.

Зміст автореферату повністю відповідає основним положення дисертації. Результати роботи опубліковані у 27 наукових працях, серед яких

8 статей (4 статті у фахових виданнях України та 3 статті у виданнях іноземних держав), 3 патенти та 16 тез доповідей на конференціях.

До роботи є ряд зауважень та побажань:

- Велика частина огляду літератури присвячена реакціям арилювання в умовах реакції Меєрвейна ненасичених сполук, хоча більше уваги слід було приділити арилюванню карбо- та гетероциклічних сполук.
- При арилюванні 2-хлоро-4-нітрофенілдіазоній хлоридом N-метилпіридин-2-ону відбувається як арилювання, так хлорарилювання. Вихід продукту 22%. Чи не виділяли продукт тільки арилювання? Чому не спостерігалося утворення продуктів і хлорарилювання при арилюванні похідних 2-хлорофенілдіазоній хлориду інших гетероциклів, якщо за запропонованим механізмом на перебіг реакції впливає атом хлору в *орто*-положенні?
- Властивості гібридних гетероциклів 75 і 77 є цікавими, однак їх синтез дещо випадає з тематики дисертаційного дослідження.
- В експериментальній частині деякі методики синтезу є занадто деталізовані. Можливо, виклад методик повинен бути більш науково лаконічним.

Однак, ці зауваження та побажання не впливають на високий рівень рецензованої роботи. Дисертаційна робота є завершеним дослідженням, а встановлені закономірності арилювання гетероциклів допоможуть науковцям конструювати гібридні гетероциклічні системи.

Таким чином, дисертаційна робота Піткович Христини Євгенівни «Арилювання п'яти- і шестичленних гетероциклів арендіазонієвими солями та перетворення продуктів реакцій» є цілісним та завершеним науковим дослідженням і за своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, новизною одержаних результатів, повнотою викладу в опублікованих працях, теоретичним і практичним значенням повністю відповідає вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій положенням «Про затвердження порядку присудження наукових

ступенів», а її автор, Піткович Христина Євгенівна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Завідувач кафедри органічної хімії
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
кандидат хімічних наук, доцент Онисько М.Ю.

Підпис к.х.н., доц. Ониська М.Ю. завіряю
Вчений секретар ДВНЗ «УжНУ»,
кандидат технічних наук, доцент Мельник О.О.