

67-72-59/3
08.10.2020

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу **Ониська Михайла Юрійовича**

“Електрофільна циклізація алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів в синтезі поліядерних гетероциклічних систем”, представлена на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 органічна хімія

Актуальність теми.

Моноциклічні та конденсовані азини поширені у природі та беруть участь у багатьох біологічних процесах. Електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація (ЕВЦ) є ефективним методом добудови нітрогеновмісних циклів та є простою у виконанні. Використання як електрофільних реагентів галогенів, халькогентетрагалогенідів, арилтелуртригалогенідів відкриває шлях до синтезу нових біоперспективних галоген- та халькогенфункціоналізованих поліядерних азинів. Тому такі дослідження є актуальними та мають як теоретичне, так і практичне значення.

Структура роботи.

Дисертаційна робота викладена на 417 сторінках, складається із вступу, літературного огляду (46 стор.), розділу обговорення власних результатів, розділу досліджень біологічної активності синтезованих сполук, експериментальної частини, висновків, та списку літератури (401 найменування), містить 18 таблиць та 95 рисунків. В літературному огляді узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації ненасичених похідних азинів. Електрофільна гетероциклізація екзоциклічних ненасичених етерів, тіоетерів, амінів азинів та діазинів під дією галогенів, тетрагалогенідів селену та телуру, арилтелуртригалогенідів приводить до утворення гетероциклічних конденсованих систем. Залежно від поляризації кратного зв'язку можливе аелювання азольного або азинового циклу. Літературний огляд свідчить про глибоку зацікавленість дослідників в цьому напрямку, а також про широкі можливості використання електрофільної гетероциклізації для добудови азинової системи.

Другий розділ присвячений обговоренню власних результатів автора. Методологія дослідження полягає в створенні модельних сполук з декількома нуклеофільними центрами, здатними до гетероциклізації. Даний розділ структуровано за природою електрофільного реагенту і включає підрозділи галогенування, халькогенгалогенування та арилтелургалогенування алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів. Досліджено вплив факторів на шляхи реагування алкеніл- та алкінілфункціоналізованих піразолопіримідинів та будову продуктів, що утворюються при їх галогенгетероциклізації. Знайдено, що поляризація алкенільного замісника суттєво впливає на формування азолінового чи азинового циклу. Вказано, що вид конденсації піразольного кільця до піримідину не впливає на напрямок реакції. Цікавими є дослідження особливостей будови трициклічних тіазоло(тіазино)піразолопіримідиній тригалогенідів, де виявлена магнітна нееквівалентність орто- та мета-протонів і карбонів фенільного кільця в положенні 5 трициклічної ангулярної системи. Перемістивши алільний фрагмент з сульфуру на нітроген, дисертант реалізує новий напрям циклізації за участі атому сульфуру з формуванням лінійної трициклічної системи, що також реалізовано на аналогічних хіназолінах. У випадку алкілування тіонного центру створено структурні передумови для циклізації на карбонільний оксиген, з формуванням ангулярної трициклічної системи. Автором досліджено вплив замісників на стереоселективність галогенування пропаргільних тіоетерів піразолопіримідину. Так, виявлена стереоспецифічність циклізації пропаргільного тіоетеру піразоло[3,4-*d*]піримідину при наявності замісника в положенні 1, що не спостерігається при його. Галогенциклізація алкенільних та алкінільних етерів, тіоетерів та селеноетерів хіноліну підтверджують знайдені закономірності при галогенциклізації піразолопіримідинів, хоча стереоселективність процесу збільшується.

При дослідженні халькогенгалогенування алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів виявлені закономірності впливу базового гетероциклу, природи та положення алкенільного чи алкенільного замісника на напрямок гетероциклізації. Так, гетероциклізація SeBr_4

алкенілтіопіразолопіримідинів здійснюється неселективно: утворюючи суміш відповідних тiazолінієвих та селенотiazинієвих солей. Натомість, регіоселективність халькогеногалогенування хінолінів залежить від природи халькогену в електрофільному реагенті та природи алкенільного замісника.

Автором використано також малодосліджений електрофільний реагент – арилтелуртиргалогенід – в реакціях з N,S-алкеніл- та алкінілфункціональованими азинами. Цікаво, що напрямок реакції досліджувався на простих об'єктах, а саме N-алкенільних тіосечовинах, який потім успішно реалізований на відповідних азинових системах. Слід відмітити, що знайдені відмінності в процесі телуроіндукованої гетероциклізації N- та S-алкенільних азинах, що відображаються на утворенні внутрішньо- та міжмолекулярних комплексів та стереоселективності процесу.

В даному розділі запропоновані механізми перебігу реакцій електрофільної гетероциклізації, які підтвердженні експериментальними дослідженнями.

В третьому розділі дисертації вивчено деякі біологічні властивості синтезованих гетероциклічних сполук. Знайдено, що синтезовані халькогеновмісні похідні піразолопіримідину, хіноліну та тієнопіримідину володіють антибактеріальною та антикандидозною активністю. Родзинкою біологічних досліджень є знайдена антималярійна активність арилтелурофункціональованих тієнопіримідинів та хіназолінів.

Четвертий розділ містить методики синтезу та фізико-хімічні характеристики отриманих речовин.

Наукова новизна.

Розроблена методологія створення поліядерних азинів на основі піримідинів, хіназолінів, піразоло[3,4-d]- та піразоло[4,3-d]-піримідинів, тієно[2,3-d]піримідинів, хінолінів шляхом електрофільної гетероциклізації алкеніл- та алкінілфункціональованих азинів.

Знайдено, що взаємодія S(O,N,Se)-алкеніл та алкініл азинів з галогенами проходить з ателюванням азолінового чи азинового циклів, в залежності від

природи замісника біля термінального атома карбону, положення алкенільного замісника в гетероциклі.

Встановлена стереоспецифічність галогенотетрациклізації пропаргілазінів, що визначається замісниками в азині. Так, галогенотетрациклізації 4-іміно-1-метил-2-пропаргілтіопіразоло[3,4-d]піримідину або 2-пропаргілтіо(селено)хінолін-3-карбальдегіду приводять до відповідних 1-галогенометиліден похідних Z- чи E-конфігурації.

Показано, що циклізація алілтїозаміщених піразоло[3,4-d]піримідинів з тетрабромідом селену приводить до утворення гетероциклів з ендотетрациклічним атомом селену. Регіоселективність процесу залежить від полярності розчинника та природи алкенільного фрагмента.

Встановлено, що регіоспрямованість реакції 2-S(Se)-алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегіду з тетрабромідом селену залежить від замісника біля термінального атома вуглецю алільного фрагмента. Алільний та метилбутенільний тіоетери (селеноетери) циклізуються регіоселективно з утворенням поліциклічних селенотіазино- чи селеназолінохінолінових ангулярних систем, натомість при циклізації цинамільного тіоетеру регіоселективність зменшується і приводить до утворення суміші регіоізомерів.

Виявлено, що телуроциклізація 2-S(Se)(аліл)пропаргілхінолін-3-карбальдегіду тетрагалогенідами телуру проходить регіоселективно та стереоселективно з утворенням одного конфігураційного E-ізомеру тіазоліно(селеназоліно)хіноліну.

З'ясовано, що електрофільна циклізація N-алкенільних похідних 2-тіоксодіазинонів *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами проходить регіоселективно з анілюванням тіазолінового циклу до піримідинової системи, а співвідношення реагентів не впливає на природу продуктів циклізації.

Встановлено, що регіонаправленість реакції телуроіндукованої циклізації 2-S(Se)-алкенільних похідних піримідин-4-ону п-алкоксифенілтелуртрихлоридами залежить від наявності замісника у третьому положенні піримідину. N-1,3-Незаміщені похідні 2-S(Se)-алкенільованих

піримідинонів циклізуються *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами з утворенням поліциклічних тіазоліно(селеназоліно) піримідинових лінійних систем. Введення у положення 3 піримідину фенільного замісника змінює напрямок гетероциклізації і приводить до тіазолінопіримідинів ангулярної будови. Взаємодія S(Se)-алкенільних похідних піримідин-4-ону з *p*-алкоксифенілтелуртрихлоридом, незалежно від співвідношення реагентів, приводить до утворення молекулярних комплексів продуктів циклізації – тіазолінопіримідинів, з вихідним *p*-алкоксифеніл-телуртрихлоридом.

З'ясовано вплив природи галогену у галогеновмісних електрофільних реагентах на процес електрофільної гетероциклізації алкенілфункціоналізованих азинів. Вперше використано хлор для галогеногетероциклізації алкенільних похідних піразолопіримідину і показано, що регіохімія процесу не змінюється у порівнянні з бромом та йодом. Відмінність природи галогену у халькогенгалогеновмісних електрофільних агентах впливає тільки на виходи продуктів циклізації.

Практичне значення роботи.

Розроблено ефективні методи синтезу нових похідних азинів з анельованими тіазольним, селеназольним, тіазиновим, селеназиновим, тіаселеназиновим циклами ангулярної та лінійної будови на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації. Одержані результати є важливими для пошуку та синтезу нових біологічно активних речовин.

Проведено біологічні дослідження отриманих сполук і експериментально встановлено, що низка синтезованих галогено- та телуровмісних гетероциклів виявляють бактерицидну, протигрибкову та протималарійну активність.

Виявлений факт магнітної нееквівалентності карбонів та протонів фенільного кільця в трициклічних піразолопіримідинових системах солеподібної будови може стати в нагоді при спектральному дослідженні аналогічних гетероциклічних сполук.

Достовірність результатів роботи не викликає сумнівів. Автором роботи широко використовувалися сучасні методи досліджень, такі як спектроскопія ІЧ, ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , та елементний аналіз. Проведений

глибокий аналіз спектральних даних синтезованих сполук. Для базових структур проведено рентгеноструктурні дослідження.

В цілому дисертаційна робота і автореферат позбавлені суттєвих недоліків та помилок, однак окремі моменти роботи потребують додаткових пояснень.

1. Чому в якості електрофільного агенту не досліджувався тетрахлорид селену?

2. Чи спостерігалася магнітна нееквівалентність протонів та карбонів фенільного кільця в ангулярних тiazолопіразолопіримідинах, що отримані циклізацією алкенільних тіоетерів піразолопіримідину під дією арилтелуртригалогенідів.

3. На стор. 105 (схема 2.10) автор стверджує, що в сполуці **2.47** під дією сульфїту натрію відновлюється карбонільна група з утворенням двозарядженої сполуки **2.65**. Але судячи з представленої структури ніякого відновлення карбонільної групи не відбулося, а нарисовано лише протонування атому кисню ендочиклічної амідної групи. Сумнівно та незрозуміло звідки узявся протон в умовах даної реакції. Крім того, на схемі показано, що атом гідрогену піразольного фрагменту знаходиться на атомі N1, на рисунку з гомоядерними кореляціями при N2. Хотілось би почути пояснення автору щодо структури сполуки **2.65**.

4. Стор. 223 схема 2.88 таутомерні форми помилково представлено знаком межових структур.

5. Слід зазначити відсутність мас-спектрометричних досліджень у роботі, що безсумнівно не було б зайвим.

Незважаючи на вказані зауваження робота виконана на високому науковому та експериментальному рівні, отримані суттєві наукові результати, які узагальнені, теоретично обґрунтовані і які, безумовно, мають практичне значення для органічної хімії. Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в рецензованих вітчизняних та міжнародних виданнях (40 статей), та доповідалися на багатьох конференціях (38 тез). Автореферат адекватно відображає основний зміст дисертаційної роботи. Робота цілком відповідає

паспорту спеціальності «Органічна хімія» та профілю спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті «Львівська політехніка». Стиль викладення матеріалу задовільний.

Запропонована дисертаційна робота Ониська Михайла Юрійовича «Електрофільна циклізація алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів в синтезі поліядерних гетероциклічних систем» 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 відповідає вимогам п.11 «Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013р. № 567, які висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор, Онисько Михайло Юрійович, заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора хімічних наук по спеціальності 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри технології органічних речовин

та фармацевтичних препаратів,

ДВНЗ «Український державний

хіміко-технологічний університет»,

доктор хім. наук, професор

О. В. Харченко

Підпис засвідчую

Вчений секретар, викладач



Л. Л. Руднева