

67-72-59/2

08.10.2020

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Ониська Михайла Юрійовича
“Електрофільна циклізація алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів
в синтезі поліядерних гетероциклічних систем”,
представлену на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за
спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія

Актуальність вибраної теми.

Конденсовані азини входять до складу багатьох природних речовин, тому синтез їх аналогів є безперечно актуальною проблемою. Одним із методів синтезу поліядерних азинів є електрофільна гетероциклізація. Цей метод простий у виконанні і дає можливість керувати процесом з метою одержання речовин бажаної структури. Варіювання природи галогеновмісних електрофільних реагентів створює передумови для синтезу нових біоперспективних функціоналізованих поліядерних азинів.

Дисертаційна робота Ониська Михайла Юрійовича присвячена розробленню стратегії конструювання поліядерних гетероциклічних систем на основі азинів, з'ясуванню закономірностей реакцій електрофільної гетероциклізації алкеніл(алкініл)-функціоналізованих азинів під дією галогенів, халькогентетрагалогенідів та арилтелуртригалогенідів, розробленню зручних методів конструювання азо(азино)анельованих азинів та вивченню їхніх хімічних та біологічних властивостей. Тому дослідження, яке здійснено у даній роботі, є важливим і актуальним.

Структура роботи. Робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку цитованих джерел (401 найменування). Рукопис викладено на 417 сторінках, містить 18 таблиць, 95 рисунків та 2 додатки, в яких подано перелік публікацій за темою дисертації (додаток А), рисунки УФ-спектрів та емісійні спектри (додаток Б). В огляді літератури (перший розділ) узагальнено та систематизовано літературні дані, які стосуються реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації ненасичених похідних азинів. Проаналізовано відомості з електрофільної гетероциклізації алкенільних та алкінільних похідних азинів під дією галогенів, тетрагалогенідів селену та телуру, арилтелуртригалогенідів, наслідком якої є анелювання додаткових

циклів. Великий обсяг використаних літературних джерел та короткий, але ємнісний, підсумок щодо перспективності використання ненасичених похідних азинів у реакціях електрофільної гетероциклізації свідчить про ґрунтовний підхід дисертанта до вирішення поставленої проблеми.

У другому розділі наведені результати власних досліджень автора, які присвячені вивченню реакції електрофільної циклізації S(O,N,Se)-алкенільних та алкінільних похідних азинів під дією галогенів, тетрагалогенідів селену і телуру, арилтелуртригалогенідів та з'ясуванню впливу структурних факторів і реакційних умов на перебіг циклізації. Цей розділ містить підрозділи галогенування, халькогенгалогенування та арилтелургалогенування алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів, причому кожний з них структурований за природою базового гетероциклу – піразолопіримідину, хіноліну, хіназоліну, тієнопіримідину. Акцентовано увагу на вплив наявності та виду замісника біля термінального карбону алільного фрагменту, положення алкенільного замісника та природи електрофільного реагенту на регіохімію процесу циклізації. Автором досліджено вплив природи базового азину та замісників у ньому на стереоселективність галогенування пропаргільних етерів та тіо(селено)етерів азинів.

У третьому розділі дисертації вивчено біологічні властивості синтезованих гетероциклічних сполук, які досліджувалися у співпраці як з вітчизняними, так і з закордонними науковцями. Зокрема показано, що новосинтезовані халькогеновмісні похідні піразолопіримідину, хіноліну та тієнопіримідину проявляють антибактеріальну, антикандидозну та антималярійну активність.

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

Наукова новизна. Розроблено стратегію створення нових поліядерних азинів на основі піримідинів, хіназолінів, піразолопіримідинів, тієнопіримідинів, хінолінів шляхом електрофільної гетероциклізації алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів.

Показано, що взаємодія алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів з галогенами проходить з анелюванням азолінового чи азинового циклів залежно від природи замісника біля термінального атома карбону та положення алкенільного замісника у гетероциклі. Вперше використано хлор для галогенотетрациклізації алкенільних похідних піразолопіримідину і показано, що регіохімія процесу не змінюється порівняно з бромом та йодом.

Для трициклічних 5-арилтіазолінопіразоло[3,4-d]піримідиній тригалогенідів виявлена магнітна нееквівалентність сигналів ЯМР протонів в *орто*- та *мета*-положеннях N-фенільного замісника, яка зумовлена загальмованим обертанням фенільного ядра внаслідок впливу тригалогенідного аніона.

Знайдена стереоспецифічність галогенотетрациклізації пропаргілазинів, яка визначається природою замісника в азині. Галогенотетрациклізація 4-іміно-1-метил-2-пропаргілтіопіразоло[3,4-d]піримідину або 2-пропаргілтіо(селено)-хінолін-3-карбальдегіду приводить до утворення галогенометиліден похідних азинів Z- чи E-конфігурації.

Виявлено, що циклізація алілтіозаміщених піразоло[3,4-d]піримідинів з тетрабромідом селену приводить до утворення гетероциклів з ендо- та екзоциклічним атомом селену. Регіоселективність процесу залежить від полярності розчинника та природи алкенільного фрагмента. Регіоспрямованість реакції 2-S(Se)-алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегіду з тетрабромідом селену залежить від замісника біля термінального атома карбону алільного фрагмента, що приводить до утворення поліциклічних селенотіазино- чи селеназолохінолінових ангулярних систем, або до суміші регіоізомерів. Натомість, телуроциклізація 2-S(Se)(аліл)пропаргілхінолін-3-карбальдегіду тетрагалогенідами телуру проходить регіоселективно та стереоселективно з утворенням одного конфігураційного E-ізомеру тіазоліно(селеназоліно)-хіноліну.

Знайдено, що електрофільна циклізація N-алкенільних похідних 2-тіоксодіазинонів *n*-алкоксифенілтелуртрихлоридами проходить регіоселективно

з анемлюванням тiazолінового 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 *p*-алкоксифенілтелуртрихлоридами залежить від наявності замісника у третьому положенні піримідину. N-1,3-Незаміщені похідні 2-S(Se)-алкенільованих піримідинів циклізуються *p*-алкоксифенілтелуртрихлоридами з утворенням поліциклічних тiazоліно(селеназоліно) піримідинових лінійних систем. Уведення у положення 3 піримідину фенільного замісника змінює напрямок гетероциклізації і приводить до тiazолінопіримідинів ангулярної будови. Взаємодія S(Se)-алкенільних похідних піримідин-4-ону з *p*-алкоксифенілтелуртрихлоридом, незалежно від співвідношення реагентів, приводить до утворення молекулярних комплексів продуктів циклізації – тiazолінопіримідинів з вихідним *p*-алкоксифенілтелуртрихлоридом.

Практичне значення роботи. Розроблено ефективні методи синтезу нових біоперспективних похідних азинів з анемлюваними тiazольним, селеназолільним, тiazиновим, селеназиновим, тiasеленазиновим циклами ангулярної та лінійної будови на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації.

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

Достовірність результатів роботи не викликає сумнівів. Автором роботи широко використовувалися сучасні методи досліджень, такі як рентгеноструктурний аналіз, спектральні методи: ІЧ-, ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія, гомоядерна кореляційна спектроскопія COSY, ядерна спектроскопія з ефектом Оверхаузера (NOESY), гетероядерна кореляційна спектроскопія (HSQC, HMBC).

Зауваження та загальна оцінка роботи

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

1. Не завжди обґрунтований вибір розчинників для проведення процесів алкілювання та гетероциклізації. Використовуються розчинники різної природи етанол (полярний протонний) і ДМФА (диполярний апротонний) (алкілювання); оцтова кислота (полярний протонний) і ТГФ (диполярний апротонний) (анелювання). Можливо варто було б застосувати й інші розчинники, зокрема системи луг-ДАР (надосновні середовища).
2. На мою думку, доцільно було б навести в огляді літератури загальноприйнятий механізм ЕВЦ. Тоді зрозумілішими були доповнення, уточнення і удосконалення цього механізму, зроблені автором роботи.
3. Не зовсім зрозумілим є твердження автора (с.118, схема 2.24) щодо різних напрямків галогенотетероциклізації, яка зумовлена, на його думку, різною електрофільністю карбонів в галогенонієвому катіоні. Адже у разі термінальних алкенів стабілізація проміжного катіона відбувається за рахунок позитивного індукційного ефекту алкільного замісника, а у разі цинамільного – за рахунок значно потужнішого позитивного мезомерного ефекту бензенового ядра.
4. Автором на підставі власних експериментальних результатів зроблено цілком обґрунтований висновок, що природа екзоциклічного гетероатома (S, O, N) в положенні 6 піразолопіримідину не впливає на напрямок гетероциклізації. Проте вагомість дисертаційної роботи значно зросла б, якби автор також проаналізував вплив природи гетероатома на реакційну здатність вихідних сполук (швидкість процесу, вихід, легкість перебігу тощо).
5. Зустрічаються невдалі вирази, механічні описки, неузгодженість відмінків.

Зазначені зауваження не впливають на високу позитивну оцінку роботи загалом. Дисертаційна робота виконана на високому науковому та експериментальному рівні, отримані суттєві наукові результати, які узагальнені, теоретично обґрунтовані і, безумовно, мають практичне значення

для органічної хімії. Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в рецензованих вітчизняних та міжнародних виданнях (40 статей), доповідалися на багатьох всеукраїнських та міжнародних 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.

Отже, дисертаційна робота Ониська Михайла Юрійовича «Електрофільна циклізація алкеніл- та алкінілфункціоналізованих азинів в синтезі поліядерних гетероциклічних систем» є цілісним та завершеним у межах поставлених задач 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 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013р. № 567, а її автор, Онисько Михайло Юрійович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

професор кафедри загальної хімії
та хімічного матеріалознавства
Чернівецького національного університету
імені Юрія Федьковича,
доктор хімічних наук, професор.


Олександр ЛЯВИНЕЦЬ

Згідно з підписом засвідчує
вчений секретар Чернівецького національного
університету імені Юрія Федьковича

11 " листопада 2013 р.

