

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Філака Ігора Олеговича** “Електрофільна гетероциклізація 2-алкеніл(алкініл)тіо(селено)хінолін-3-карбальдегідів”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Пошук нових сфер застосування відомих синтетичних підходів є важливим аспектом органічного синтезу. І саме у цьому ключі й виконана дисертаційна робота Філака І.О.

Актуальність. Дисертант досліджував реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації хінолін-3-карбальдегідів, що містять алкенільні чи алкінільні фрагменти. Реакції такого типу є зручним інструментом анелювання п'яти- чи шестичленних гетероциклів до базової структури. Межі застосування цього синтетичного підходу в останні роки значно розширені зусиллями кількох наукових груп, але далеко не вичерпані. Анелювання азолів та азинів до хінолінового ядра, яке містить реакційний центр (функційну групу) для подальших трансформацій, до початку цих робіт залишалось актуальним завданням. Дисертант дослідив взаємодію електрофільних реагентів з ненасиченими тіо(селено)похідними хінолін-3-карбальдегіду і одержані результати дозволили заповнити цю нішу. Варто відзначити також значний синтетичний потенціал одержаних сполук для конструювання біоактивних молекул.

Мета та конкретні завдання роботи сформульовані добре. У відповідності з поставленою метою розвивались конкретні напрямки досліджень, пов'язані з вивченням закономірностей реакцій електрофільної гетероциклізації алкеніл(алкініл)-функціоналізованих 2-тіоксо(селено)хінолін-3-карбальдегідів під дією галогенів та халькогентетрагалогенідів, розробкою зручних методів конструювання азо(азино)анельованих хінолінів.

Дисертаційна робота Філака І.О. виконана у руслі наукової тематики кафедри органічної хімії Ужгородського національного університету і є складовою держбюджетних тем цієї кафедри.

Наукова новизна результатів полягає, у першу чергу, у встановленні регіонаправленості реакції електрофільної гетероциклізації 2-S(Se)-аліл-(металіл-, 3-метилбутен-2-іл-, цинаміл-, пропаргіл-)похідних хінолін-3-карбальдегідів дією галогенів та тетрагалогенідів селену і телуру та у з'ясуванні впливу структурних факторів, природи реагентів і реакційних умов на перебіг циклізації. Варіювання цих факторів дало змогу анелювати тіазоліновий (селеназоліновий) чи тіазиновий (селеназиновий) цикли до остова хіноліну.

Автор з'ясував вплив природи халькогену в тіо(селено)етерах на процес галогено- та халькогеногетероциклізації і показав, що регіонаправленість циклізації не змінюється, але виходи селенопохідних менші порівняно з тіоетерами.

Вперше показано, що телуроциклізація 2-S(Se)(аліл)пропаргілхінолін-3-карбальдегіду телуротетрагалогенідами проходить регіоселективно та стереоселективно з утворенням тіазоліно(селеназоліно)хіноліну.

Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, їх достовірність. Основні положення і висновки дисертації достатньо аргументовані і є обґрунтованими. Їхня достовірність підтверджена експериментальними даними, які одержано із застосуванням хімічних та фізико-хімічних методів. Склад і будову сполук, синтезованих вперше, підтверджували спектральними методами, елементним аналізом. Досить вдало дисертант застосував гомоядерну кореляційну спектроскопію COSY, ядерну спектроскопію з ефектом Оверхаузера (NOESY), гетероядерну кореляційну спектроскопію (HSQC, HMBC).

Практичним доробком дисертаційної роботи можна вважати посильний внесок у розвиток синтетичної органічної хімії. Зокрема, дисертант розробив препаративні методи одержання нових азола(азино)анельованих похідних хінолін-3-карбальдегіду ангулярної будови на основі реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації галогенами та халькогено-тетрагалогенідами. Проведено також біологічні

дослідження отриманих сполук і виявлено, що низка телуровмісних гетероциклів виявляють бактерицидну активність.

Структура дисертації. Дисертація побудована традиційно для робіт з органічної хімії. Вона викладена на 142 сторінках (з додатками) і складається із вступу, огляду літератури, двох розділів з описом, обговоренням та інтерпретацією власних експериментальних досліджень, висновків та списку використаних літературних джерел (171 найменування).

У першому розділі (огляд літератури) автор навів літературні дані, що стосуються реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації ненасичених похідних хіноліну. Крім того, окремим підрозділом наведено відомості про електрофільні циклізації ненасичених сполук ацикличного та гетероцикличного ряду з тетрагалогенідами селену та телуру. Наведені дані свідчать про актуальність тематики.

У другому, основному, розділі обговорюються результати дослідження реакцій електрофільної гетероциклізації 2-S(Se)-алкенільних(алкінільних) похідних хінолін-3-карбальдегідів та синтез цих реагентів.

Автор з'ясував закономірності анелювання азотовмісних гетероциклів до остова хіноліну у результаті циклізації під дією галогенів, залежно від наявності і природи замісника в алільному фрагменті алкенільних похідних хінолін-3-карбальдегіду. Він виявив, що при галоциклізації термінально незаміщених алкенілтїохінолінів з високими виходами утворюються тригалогеніди тіазолохінолінів. Введення метильних замісників в алільний фрагмент не впливає на регіонаправленість циклізації. Натомість, у випадку цинамільного замісника змінюється напрямок циклізації і утворюються тіазинохіноліній тригалогеніди. Дисертант запропонував ймовірні механізми циклізацій, показано незначний вплив природи халькогену на результат електрофільної циклізації.

Знайдено, що галогеноциклізація пропаргільних тіо- та селеноетерів хінолін-3-карбальдегідів відбувається регіо- та стереоселективно за запропонованим механізмом з утворенням одного конфігураційного ізомеру.

Рідко використовувані електрофіли – тетрагалогеніди селену і телуру дисертант дослідив у реакціях з тіо- та селеноетерами хінолін-3-карбальдегіду. Виявилось, що у цьому випадку регіохімія процесу циклізації залежить не лише від структури алкенільного замісника, але й від природи халькогену електрофільного реагента. Алільний тіоетер при дії тетраброміду селену циклізується з аелюванням тіаселеназинового кільця. Це доведено спектральними методами та зустрічним синтезом, що варто відзначити. Селенобромовання цинамільного тіоетеру хінолін-3-карбальдегіду вже не є регіоселективним.

Телуроіндукована електрофільна циклізація алільних, металільних та пропаргільних тіо(селено)етерів, як показав дисертант, відбувається регіоселективно, що веде до утворення телуровмісних тіазоло(селеназоло)хінолінів, які виявили біологічну активність.

У третьому розділі описано методики синтезів і характеристики сполук. Їхня будова доведена спектральними даними. Отож, теоретичні висновки підтверджені синтетичними дослідженнями і адекватно відображають одержані результати. *Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.*

Зауваження:

- У результаті галогеноциклізації сполук 10, 11 з цинамільним замісником утворюється шестичленний цикл на відміну від алільних замісників. Автор пояснює це стеричним фактором, але його вплив не є очевидним. Мабуть тут слід враховувати і електронні ефекти, спряження в інтермедіаті.
- У коментарі до спектру ЯМР ^{13}C сполуки 10 вказано, що свідченням регіонаправленості S-алкілювання є сигнал при 32.08 м.ч. (рис. 2.3). Але це твердження не обґрунтовується.
- Рисунки спектрів ЯМР ^1H сполук 32 і 33 наведені, але практично не коментуються. Взагалі, спінові системи фрагментів CH_2CHCH_2 та CHCHCH_2 заслуговували на детальніше обговорення.

- З контексту роботи дещо випадає підрозділ 2.4, присвячений окисненню 2-тіоксо(пропаргілтіо)хінолін-3-карбальдегіду.
- В експериментальній частині не у всіх описах спектрів ЯМР ^1H наведено константи спин-спінової взаємодії.
- Яка природа дублету при 4.14–4.18 м.ч. у спектрах сполук 6, 7?
- У списку літератури варто було скрізь використовувати єдиний стиль та загальноприйняті скорочення назв журналів.
- У роботі є граматичні помилки, описки, невдалі формулювання. Є помилка у формулі сполуки 1.3; не коментується перетворення 1.34 \rightarrow 1.35; пропущено посилання [66]; не скрізь наведені посилання на номери схем у тексті; на рисунках деяких спектрів ЯМР ^1H зображена шкала хімсувів для ЯМР ^{13}C , хоча підписи сигналів правильні. Посилання [5] не узгоджується з тестом на стор. 84.

Наведені зауваження не применшують наукового рівня роботи.

Вважаю, що дисертаційна робота Філака Ігора Олеговича “Електрофільна гетероциклізація 2-алкеніл(алкініл)тіо(селено)хінолін-3-карбальдегідів” є завершеним науковим дослідженням, виконана на належному науковому рівні і відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

доктор хімічних наук, професор
завідувач кафедри органічної хімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка

 М.Д. Обушак

Підпис М.Д. Обушака засвідчую:
Вчений секретар
Львівського національного університету
імені Івана Франка, доцент



О.С. Грабовецька