

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертацію Лисенка Вячеслава Андрійовича
«Відновне розщеплення анельованих 1,3-діазагетероциклів» подану до
захисту у спеціалізовану вчену раду
в Інституті органічної хімії НАН України на
здобуття наукового ступеня доктора філософії
у галузі знань 10 - Природничі науки
за спеціальністю 102 - Хімія

Актуальність обраної теми дисертації.

Дисертаційна робота В.А. Лисенка присвячена розробленню препаративно зручних методів синтезу раніше не описаних типів гетероциклів із середнім розміром кільця (тобто від восьми до одинадцяти ланок), що є важливим структурним компонентом широкого ряду біологічно активних природних сполук. Речовини цього класу є цінними об'єктами для фармацевтичних досліджень. Але попри значні перспективи, кільця середнього розміру дуже мало досліджуються в програмах розробки ліків. Це можна пояснити проблемами синтезу, пов'язану із замиканням циклів такого розміру та підвищеною ентальпією, присутню в таких системах через дестабілізуючу трансанулярну взаємодію. Тому більш плідною стратегією виявились реакції розширення кільця, які дозволяють взагалі уникнути утрудненої циклізації із лінійних прекурсорів. Такий підхід передбачає побудову поліциклічної системи з деяким ступенем нестабільності, де розрив одного з центральних зв'язків приводить до стабілізації (наприклад, через зняття деформації) і, таким чином, забезпечує рушійну силу для розширення кільця.

Одним із різновидів реакцій розширення кільця є відновне розщеплення. Такий підхід використовувався в синтезі макроциклічних алкалоїдів, де ключовою стадією було розщеплення зв'язку C-N в біциклічних системах, що містять спільний амідинний фрагмент. Але системного дослідження реакцій відновного розширення амідинних структур не проводилось. Між тим, ця стратегія відкриває шлях до середньо- та макроциклічних похідних, що містять вторинну амінну функцію і можуть становити інтерес для практичного

використання. Тому дослідження реакцій відновного розщеплення анельованих 1,3-діазагетероциклів безумовно є актуальним та важливим.

Наукові плани у відповідності з якими виконувалась дисертаційна робота.

Робота виконувалась в рамках бюджетних науково-дослідних тем відділу №1 “Створення наукових засад побудови гетеро- та макроциклічних систем – потенційних біорегуляторів для потреб фармації” 2020-2021 рр. (№ держреєстрації 0119U102729) та “Функціонально заміщені фосфоровмісні та карбенові ліганди: синтез та застосування” 2022-2026 рр. (№ держреєстрації 0121U112161).

Мета і завдання дослідження.

Метою роботи було дослідження реакції відновного розщеплення анельованих 1,3-діазагетероциклів та розробка ефективного підходу до похідних середніх циклів. Для досягнення поставленої мети необхідно було розв’язати низку завдань, а саме. Розробити методи синтезу анельованих 1,3-діазагетероциклів, які можуть бути використанні у якості субстратів для синтезу похідних середніх циклів на їх основі; дослідити залежність проходження реакцій відновного розщеплення біциклічних амідинів та аміналів від їх будови та реакційних умов; вивчити можливості подальшого використання одержаних похідних середніх циклів для побудови більш складних гетероциклічних систем.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Цілі і задачі роботи чітко сформульовані. Проведено детальний аналіз літературних джерел за темою дисертації (переважно новітніх), що дозволило чітко сформулювати новизну отриманих результатів. Для отримання результатів дослідження було використано сучасні фізико-хімічні методи, зокрема ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопію, хроматомас-спектрометрію, для підтвердження складу - метод елементного аналізу. Для низки сполук був проведений РСА. Комплексне застосування вказаних методів дозволило вирішити основні проблеми, покладені в основу дослідження, провести цілеспрямовану синтетичну роботу, отримати ряди нових сполук і вивчити їх хімічні властивості. Всі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам.

Загальна оцінка роботи.

Дисертаційна робота викладена на 182 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, висновків та переліку використаних джерел (217 найменувань), а також двох додатків (4 сторінки). Робота містить 114 схем, 8 таблиць та 16 рисунків.

Літературний огляд справляє хороше враження. В першу чергу зауважу, що матеріал, зібраний у цьому розділі, є у прямому контексті подальших власних досліджень автора. Приємно, що при його написанні автор не лише констатує, але і ретельно аналізує та систематизує літературні дані. Однозначно, що літературний огляд виконує свою функцію.

У другому розділі розглянуто синтез похідних 1,3-діазагетероциклів (імідазолів, 1,2,4-триазинів, піримідинів та 1,2,4-тіадазинів). У цьому розділі описано методи синтезу, які дозволяють отримувати мультиграмові кількості 1,2-анельованих дигідропіримідин-4(3Н)-онів та 2,3-анельованих 1,2,4-тіадазин-1,1-диоксидів реакцією циклічних імідатів з функціонально заміщеними амінами. На їх основі були отримані четвертинні солі прямим алкілуванням алкіл галогенідами. На прикладі 1-метил-3,6,7,8-тетрагідро-2Н-піроло[1,2-*b*][1,2,4]тіадазин-1-іум 4,4-диоксид йодиду показано, що четвертинні солі 2,3-анельованих 1,2,4-тіадазин-1,1-диоксидів є гідролітично нестабільними.

Третій розділ присвячено дослідженню реакції відновного розщеплення біциклічних систем з метою отримання насичених похідних середніх циклів з двома і більше гетероатомами у циклі. У ньому, зокрема, з'ясовано, що реакція розширення циклу під дією відновних реагентів відбувається лише у випадку 1,2-анельованих дигідропіримідин-4(3Н)-онів та 2,3-анельованих 1,2,4-тіадазин-1,1-диоксидів. Було визначено залежність проходження реакції розщеплення від розміру насиченого циклу та реакційних умов. Встановлено, що у випадку похідних піроло[1,2-*a*]піримідину основним продуктом реакції є біциклічний аміналь, а не очікуваний дев'ятиланковий азалактам. Показано, що в даному випадку розширення циклу можливе лише при наявності об'ємного замісника в С2 положенні гетероциклічної системи (*t*-Bu). Збільшення розміру насиченого циклу приводить до продуктів відновного розщеплення, проте у випадку

утворення 10-ланкових похідних виходи реакції не перевищують 50%, а підвищення температури реакції супроводжується відновним алкілуванням по амінному атому азоту з утворенням N-етильованих похідних середніх циклів.

У четвертому розділі показано подальше використання отриманих азалактамів для побудови біциклічних систем, що містять середній цикл.

П'ятий розділ є експериментальною частиною дисертаційної роботи та містить методи синтезу, спектральні та фізико-хімічні характеристики одержаних сполук.

Достовірність та наукова новизна одержаних результатів.

Достовірність отриманих результатів сумнівів не викликає, що впливає з надійності проведення експерименту і використанню сучасних фізико-хімічних методів, зокрема, ^1H , та ^{13}C ЯМР спектроскопію, хроматомас-спектрометрію, а також РСА. Всі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам.

Академічна доброчесність.

Порушень академічної доброчесності в представленому тексті дисертації і наукових публікаціях, які висвітлюють основні результати дослідження, не виявлено. Результати, що представлені у роботі, є новими та опубліковані у провідних наукових виданнях з попередньою незалежною експертизою.

Наукова новизна одержаних результатів головним чином полягає у наступному.

Встановлено закономірності перебігу реакції відновного розширення кільця анельованих 1,3-діазагетероциклів під дією $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HOAc}$. На модельних реакціях показано, що у випадку використання конденсованих 1,2-анельованих похідних піримідин-4(6H)-онів реакція відновного розщеплення критично залежить від будови реагуючих речовин. Встановлено, що утворення 9-ланкових азалактамів можливе лише при наявності об'ємного замісника в С2 положенні гетероциклічної системи (*t*-Bu), а збільшення розміру насиченого циклу на одну метиленову групу і більше дозволяє отримати похідні середніх циклів. У випадку обробки сумішшю $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HOAc}$ ізомерного 3,4,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2(6H)-ону спостерігається утворення похідної азепану. Показана гідролітична нестабільність 3,4,7,8,9,10-

гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2(6Н)-ону. Встановлено, що 2,3-анельовані похідні дигідротіадиазинів під дією $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HOAc}$ дають середньоциклічні азасультами з високими виходами майже в усіх випадках, а реакція розширення кільця мало залежить від розміру чи природи циклу анельованого до 1,2,4-тіадиазинового ядра. Розроблено нову синтетично просту стратегію синтезу N-незаміщених похідних 10-ланкових азалактамів послідовним відновним розщепленням четвертинних солей конденсованих дигідропіримідонів з наступним зняттям бензильного захисту.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 3 наукових статей у міжнародних фахових журналах. Результати роботи повною мірою доповідалися на представницьких конференціях, в т.ч. і на міжнародній

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.

1. В дисертації наведена велика кількість рентгеноструктурних досліджень задля доведення будови отриманих речовин, але не вистачає експериментальних даних щодо проведених рентгеноструктурних досліджень.
2. В дисертації зустрічаються невдалі вислови та орфографічні помилки, англіцизми та граматичні помилки. Хотілося би побажати автору з більшою увагою ставитися до мови.
3. На рисунках і схемах підписи виконані англійською мовою, а не українською як це вимагається.

Вказані зауваження до роботи є суто технічними та жодним чином не впливають на висновок щодо її загального високого рівня.

Загальний висновок та оцінка дисертації.

Дисертаційна робота Лисенка Вячеслава Андрійовича на тему «Відновне розщеплення анельованих 1,3-діазагетероциклів» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке є важливим внеском в розвиток хімії конденсованих гетероциклічних сполук та хімії біологічно активних сполук.

Актуальність обраної теми досліджень, обґрунтованість наукових положень та висновків і запропонованих автором рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх вірогідність, достовірність та наукова новизна одержаних результатів, повнота їх викладу в опублікованих працях свідчать про глибоку наукову самостійність автора, високий рівень підготовленості дослідження.

Одержані автором результати забезпечують вирішення актуального наукового завдання в галузі 10 Природничі науки.

Дисертаційна робота Лисенка Вячеслава Андрійовича на *тему «Відновне розщеплення анельованих 1,3-діазагетероциклів»* відповідає спеціальності 102 – Хімія та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах) затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року №261 (зі змінами і доповненнями від 03 квітня 2019 року №283), пунктам 6-9 “Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії” затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія.

Рецензент:

доктор хімічних наук, професор,
провідний науковий співробітник
відділу кольору та будови органічних сполук
Інституту органічної хімії НАН України

ЮКВ -

Юрій Ковтун

