

ВІДГУК
офіційного опонента Короткіх Миколи Івановича
на дисертацію Буй Ольги Дмитрівни “Реакції біциклічних
похідних піримідин-2-тіонів з 1,2-біелектрофілами”,
подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність роботи. Робота Буй О.Д. присвячена вивченю напрямків взаємодії біциклічних похідних хіназолін-2-тіонів з біелектрофілами, дослідженню структури продуктів реакції, їх фізичних та хімічних властивостей. Відомо, що похідні гетероциклів і зокрема піримідинів та їх конденсованих форм (хіназолінів) широко представлені серед біологічно активних сполук. Деякі з них є відомими фармацевтичними препаратами (барбітурати, протипухлинні антиметаболіти – фторурацил, цитарабін та ін., сульфаніламідні препарати піримідинового ряду, хіназоліновмісні гіпнотичні препарати, н-д, метаквалон, гіпотензивний перепарат празозин, анальгетик дипроквалон, діуретин хінетазон, тощо). Піримідинові цикли є складовою частиною нуклеїнових кислот. Тому синтез нових похідних піримідинів та хіназолінів є перспективним завданням з точки зору пошуку нових біологічно активних сполук. Особливо цікавими є сполуки з функціональними групами, як самі по собі, так і для побудови на їх основі нових структур. Такими похідними є, зокрема, функціональні конденсовані та гідровані аналоги хіназолінів, синтез і властивості яких вивчалися дисертантом. Вони містять три нуклеофільних центри та один електрофільний, що зумовлюють певні хімічні властивості, але їх відносна активність в різних умовах не є очевидною.

Структура роботи. Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків і списку використаних джерел. В першому розділі дисертації дається детальний аналіз літературних джерел з синтезу та властивостей гексагідрохіназолініонів та тіазолохіназолінів. Літературний огляд виконано ретельно з врахуванням найсучасніших результатів за темою дисертації. Значну увагу приділено біологічній активності похідних хіназолінів. Другий розділ присвячено обговоренню отриманих результатів з вивчення перетворень частково гідрованих похідних хіназолініонів з 1,2-біелектрофілами. У третьому розділі наведені результати досліджень зі стереохімії відновлення гексагідрохіназолін-2-тіонів та гетероциклізації за їх участю. Експериментальні методики синтезу речовин, що дають можливість перевірки одержаних результатів, викладені у четвертому розділі дисертації. Тут також наведені деякі відомості про віртуальний біологічний скринінг синтезованих сполук.

Найважливіші результати і новизна роботи. В дисертації синтезовано ряд нових похідних хіазолін-2-тіонів, які дозволяють детальніше вивчити властивості цього класу сполук, використовуючи метод, оснований на циклізації діариліденциклоанонів (циклогексанонів та циклопентанонів) з тіосечовою в лужному середовищі. При тому було показано, що реакція несиметричних похідних йде по менш кон'югованому ариліденовому фрагменту (диметиламінозаміщена похідна), в той час як для метоксизаміщеної сполуки такої регіоселективності не знайдено.

Досліджено напрямки перетворень діариліденхіазолін-2-тіонів з біелектрофілами. Виявлено, що ця взаємодія веде до конденсованих систем тіазолідонохіазолінів **7** (з хлор- та йодацетамідами) та *5H*-тіазолохіазолінів **14,17,18** (з фенацилгалогенідами). Перші модифіковані дією альдегідів у відповідні Z-ізомери ариліденових похідних **9,12**. *5H*-Тіазолохіазоліни **14,17,18** під дією N-бромсукциніміду перетворюються в повністю ароматичні тіазолохіазолінієви солі **21**, а з α -хлор- β -дикарбонільними сполуками отримано 2-ацилтіазолохіазоліни **20**. Аналогічно з гідрованих піридопіrimідин-2-тіонів **27,28**, що містять фармацевтичний фрагмент діариліденпіперидину, та фенацилгалогенідів синтезовано піrido-тіазолопіrimідини **31**.

Вивчено напрямки перетворень хіазолін-2-тіонів з естерами ацетиленкарбонових кислот. Так, з етилпропіолатом отримано продукти приєднання по атому сірки, які під дією оксидантів дають ароматичні похідні хіазолінів **33** з карбалкоксивінілтіо-фрагментом. З естерами ацетилендикарбонової кислоти синтезовано карбалкосиметилензаміщені тіазолідонохіазоліни **35**, які гідролізуються з розкриттям циклу та декарбоксилюванням до сполук **33**.

Значну увагу в роботі приділено вивченю стереохімії перетворень частково гідрованих хіазолін-2-тіонів, зокрема процесу відновлення їх борогідридом натрію, а також будові отриманих продуктів. Для сполуки **35a** проаналізовано два типи конформерів цис- і транс-. Методами вивчення КССВ та квантовохімічними методами показано, що обидва конформери відрізняються за енергією незначно. Методом X-променевої дифрактометрії встановлено будову сполуки **35c**, при тому між протоном C(20)H та атомом азоту N(1A) виявлено внутрімолекулярний водневий зв'язок.

В результаті відновлення ендоциклічного зв'язку частково гідрованих хіазолін-2-тіонів борогідридом натрію в дихлорметані в присутності трифлуорооцтової кислоти утворюються повністю гідровані сполуки переважно транс-типу. Запропоновано імовірний механізм реакції. Перетворення продуктів гідрування **38** з γ -хлор- β -дикарбонільними

сполуками веде до гідррованих 3-карбалкоксиметилтіазолохіназолінів **44**, а з α -хлор- β -дикарбонільними сполуками утворюються їх 2-карбалкокси-3-метил-ізомери **42**. Реакція гідррованих хіназолінтіонів **38** з фенацилгалогенідами не приводить до циклічних конденсованих продуктів, а зупиняється на фенацилтіопохідних **46**, але реакція з ДМАД веде до 2-карбалкоксиметилентіазолідонохіназоліну **48**.

З наведених результатів можна бачити, що автором виявлено особливості поведінки гідррованих та частково гідррованих похідних хіназолін-2-тіонів в реакціях з біелектрофілами. В залежності від наявності ендоциклічного подвійного зв'язку реакція веде до циклізацій або до ацикліческих продуктів приєднання електрофілу по атому сірки.

В роботі отримано багато нових речовин, які, завдяки присутності в молекулах конденсованих циклів та ариліденових фрагментів, є потенційно біологічно активними і перспективними для пошуку нових лікарських засобів.

Практичне значення роботи полягає в розробці препаративних методик одержання анельованих 4-арилдигідропіrimідин-2-тіонів з діариліденцикланонів та тіосечовини. Запропоновано зручні шляхи трансформації анельованих 4-арилдигідропіrimідин-2-тіонів у конденсовані похідні тіазолу та їх похідні (алкіловання, конденсація з ароматичними альдегідами, гетероароматизація, відновлення). Запропоновано препаративний метод відновлення гексагідрохіназолін-2-тіонів системою $\text{NaBH}_4\text{-CF}_3\text{COOH}$.

Проведено віртуальний скринінг отриманих сполук за допомогою програми PASS та виявлено найбільш перспективні види їх потенційної фармакологічної активності.

Достовірність отриманих результатів і ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків. Структура синтезованих сполук підтверджена сучасними фізико-хімічними методами досліджень, зокрема даними ІЧ, ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії. Будову двох сполук (**35c** і **48**) вивчено методом Х-променевої дифрактометрії. Склад нових сполук підтверджено методом елементного аналізу, індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії та ^1H ЯМР спектроскопії. В дисертації наведені найбільш характерні та важливі спектри ЯМР. Віднесення сигналів для багатьох сполук наведено за результатами двомірної спектроскопії, зокрема кореляційними методами COSY, HSQC, HMBC, а також ядерної спектроскопії (NOE, NOESY). Тому достовірність отриманих результатів сумнівів не викликає. Всі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам.

Повнота викладу основних результатів дисертації. Дисертація Буй О.Д. є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що в сукупності є важливими для розвитку хімії хіназолінів. Зміст роботи

повністю відповідає спеціальності 02.00.03 „органічна хімія”, в повній мірі відображену в опублікованих працях і відповідає змістові автореферату. Результати роботи опубліковані в п'ятьох статтях, за темою дисертації зроблено 7 доповідей на українських і міжнародних конференціях. Статті опубліковані в відомих журналах, в т.ч. ЖОФХ-2 ст., ХГС-1 ст.).

Зауваження та пропозиції щодо роботи. Як було показано вище, отримані результати різноманітні, напрямки проведених реакцій і рівень реакційної здатності вивчених сполук не завжди відповідають передбаченням. Тому результати роботи іноді потребують детальнішого аналізу причин, з яких реалізуються ті чи інші напрямки реакцій.

1) Інформація про будову сполуки **7a** була б надійнішою, в т.ч. з точки зору конформації, при наявності даних Х-променевої дифрактометрії монокристалів.

2) Розташування в сполуках **17** в положенні 7 метильної групи відноситься до аксіально-екваторіальних, а не до цис- - транс- положень (с. 66). Тобто можливі *a-a*, *a-e*, *e-e*-конформації. У випадку транс-конформації мається на увазі, очевидно, *a-a*.

3) Незрозумілим результатом є відсутність взаємодії сполук **37** з гідразингідратом, бо карбетоксигрупа повинна була утворювати гідразид з подальшими можливими внутрімолекулярними перетвореннями. Цікаво було б почути думки про причину подібної стійкості.

4) На с. 94 наведені енергії можливих ізомерних форм сполуки **38a**. Але які це енергії (загальні?) не вказується. Чому вони позитивні? Для величин в ккал/моль абсолютні величини наведених загальних енергій надто малі. Може це абсолютні величини теплот утворення?

5) Висновки на с. 90 («доказано строение продуктов реакции», «Изучено пространственное строение гексагидрохиназолинтионов и продуктов их гетероциклизации с α -галогенкетонами и ацетилендикарбоксилатом»), а також на с. 107 («На основе анализа ЯМР ^1H спектров и молекулярного моделирования установлена стереохимия основного продукта восстановления», «Определено, что основным фактором, влияющим на стереохимию восстановления гексагидрохиназолин-2-тионов, является стерический», «Получены и описаны продукты взаимодействия октагидрохиназолин-2-тионов с фенацилбромидами») не є достатньо конкретними. Краще було б навести, що утворюється, або яка будова, яка стереохімія тощо.

6) Дисертація в цілому добре оформлена. Але в ній іноді зустрічаються друкарські помилки, невдалі вирази та позначення. Деякі з них наведені нижче.

а) На с. 47 в табл. 2.2 зазначається, що сигнали протонів H_6 перекриваються з сигналами протонів DMSO-d_6 (в дійсності неповністю дейтерованого DMSO-d_6 , н-д, DMSO-d_5).

б) Іноді, як на с. 55,89 наводяться назви сполук протилежного за назвою типу: хіназолін[2,3-*b*]тіазоли, а не тіазоло[2,3-*b*]хіназоліни.

в) деякі зі сполук названі в роботі алкілмеркапто-, а інші алкілсульфанильними похідними (н-д, с. 114), α -бромацетофенон (с. 65, 104) та ω -бромацетофенон (с. 117, 120) (відповідають різним номенклатурам).

г) В авторефераті в формулі 38а (с. 15) не наведено протонів NH.

д) Незрозуміло що таке «Хиназолинил-1-оны 42 b, c и 44 a-c» (с. 125)?

е) Загальні методики в експериментальній частині описані на прикладах перетворень одної зі сполук ряду з наведенням тільки мольних кількостей сполук.

Більшість вказаних зауважень відносяться до трактувань отриманих даних, деякі з них носять дискусійний характер, але самі результати та зроблені висновки або узагальнення сумнівів не викликають. Робота виконана якісно, структура речовин доведена ретельно. До достойнств дисертації слід віднести отримання структури двох сполук методом X-променевої дифрактометрії.

Загальні висновки. Дисертація Буй О.Д. відноситься до гарних кандидатських робіт з органічної хімії. В ній зроблено певний внесок в розвиток синтезу функціональних похідних конденсованих хіназолінів, вивчено деякі напрямки їх перетворень. Виконання дослідження дозволило зрозуміти основні фактори впливу природи регентів на напрямки взаємодії та структури сполук, що важливо для здійснення в майбутньому направленого синтезу нових сполук цього ряду з метою пошуку біологічно активних речовин.

З врахуванням наведених вище фактів, вважаю, що за науковим рівнем та практичним значенням робота повністю відповідає встановленим вимогам до кандидатських дисертацій, а її автор достойний присудження ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 „органічна хімія”.

Зав. відділу хімії азотовмісних
гетероцикліческих сполук
ІнФОВ НАН України,
доктор хімічних наук

М.І.Короткіх

