

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Походила Назарія Тарасовича «ОРГАНІЧНІ АЗИДИ ЯК ЗРУЧНІ СТРУКТУРНІ БЛОКИ У СИНТЕЗІ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ»**, представлену на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія (10 – природничі науки)

1. Загальні дані про структуру роботи.

Дисертація Походила Н.Т. складається зі вступу, 5 розділів, експериментальної частини, висновків і списку використаних літературних джерел, додатків. Наведені також анотації українською та англійською мовами, список публікацій здобувача, перелік умовних скорочень. Основний зміст роботи викладений на 429 сторінках друкованого тексту. У вступі обґрунтовано актуальність теми роботи, визначені її мета, наукова новизна і практична значимість. У першому розділі описані вивчені автором реакції 1,3-диполярного циклоприєднання маловивчених азидів до ацетиленів (AAC) та нові каталітичні системи на основі Cu(I) у реакціях AAC. Другий розділ окреслює основні результати з вивчення реакцій азидів з метиленактивними сполуками. Третій розділ присвячено обговоренню однореакторних, мультикомпонентних та доміно-реакцій на основі органічних азидів. У четвертому розділі наведено приклади практичного використання одержаних сполук, а у п'ятому – експериментальні методики та фізико-хімічні характеристики нових сполук. Слід відмітити, що дисертація не містить окремого розділу, який би був присвячений літературним даним і стосувався б усіх аспектів роботи. Натомість, кожний розділ починається з обговорення результатів, відомих з літератури за темою, якій присвячено саме цей розділ. Лише у вступі автор наводить посилання на роботи, в яких відображено історію відкриття і вивчення азидів, їх найзагальніші властивості та галузі застосування. Такий стиль викладення літературних даних та результатів власних досліджень автора видається цілком логічним і зручним, адже відомих робіт, що стосуються теми дисертаційної роботи так багато (дисертаційна робота містить посилання на більш ніж 600 літературних джерел), що їх опис і аналіз в одному розділі значно ускладнили б сприйняття матеріалу читачами дисертації.

Робота написана гарною українською мовою, майже не містить описок та неточностей. Усі формальні вимоги та рекомендації щодо оформлення докторських дисертацій витримано.

2. Актуальність теми.

Метою роботи є отримання нових знань про такий відомий клас органічних сполук, як азиди та використання цих знань для розширення відомого «хімічного простору» – одержання сполук з потенційно цінними властивостями. Одним з головних напрямів роботи було отримання нових сполук для потреб медичної хімії, пошуку лікарських засобів. Значна частина

роботи присвячена вивченню біологічної дії синтезованих сполук. Такий напрям досліджень є надзвичайно актуальним у наш час, він є одним з пріоритетних напрямів наукових досліджень, що визнаний таким офіційно на рівні держави в Україні і в інших країнах світу.

3. Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.

Дисертаційна робота виконувалася на кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка і була частиною науково-дослідних робіт, що фінансувалися з загального фонду Державного бюджету України, Державного фонду фундаментальних досліджень, а також на кошти отриманого за участю автора гранту Президента України для молодих вчених.

4. Наукова новизна роботи.

Відомо, що органічні азиди є одним з класів органічних сполук, які були відкриті ще на зорі розвитку органічної хімії як науки – вони відомі більш як сто років. Однак, довгий час хімія цих сполук розвивалася повільно, і лише за останні десятиліття хіміки значно розширили синтетичний потенціал цих сполук. «Вибуховий» розвиток у цій галузі привів до відкриття унікальних властивостей азидів. Особливою увагою користувалася (і користується нині) мідь-каталізована реакція циклоприєднання до термінальних алкінів, що протікає з низьким енергетичним бар'єром, високими виходами і в м'яких умовах. Легкість протікання цієї реакції відображена в назві тепер вже відомого цілого сімейства подібних перетворень – «клік-реакції». Особливою цінністю деяких з таких реакцій є їх біортогональність – здатність протікати без побічних процесів у біологічних системах. Реакція циклоприєднання азидів, особливо до стерично напружених алкінів саме і є біортогональною. Як засвідчує аналіз літератури, здійснений автором дисертації, кількість наукових робіт, що публікуються щороку на тему отримання та вивчення органічних азидів перевищує тисячу. Може здатися, що така активність дослідників робить неможливим одержання нових наукових результатів у даній галузі. Однак, дисертаційна робота Походила Н.Т. показує, що це зовсім не так. Я погоджуюся з твердженням, наведеним на стор. 28 дисертації: «Очевидно, що функціональність азидів залишається багатим джерелом нових відкриттів, а їхні дослідження є актуальними». Автор знайшов нові закономірності та регіонаправленість реакції 1,2-диполярного приєднання азидів до алкінів різноманітної природи, але не обмежився «класичною» клік-тематикою. Ним було також знайдено нові варіанти хемоселективності у реакціях азидів з дикарбонільними реагентами і з іншими сполуками, що містять активну метиленову групу, розроблено низку однореакторних та доміно-синтезів, вивчено синтез і нові перетворення тетразолів, перетворення різноманітних функціональних груп в одержаних гетероциклічних сполуках, а

також синтезовано нові комплекси металів з лігандами, одержаними з використанням азидів. Отже, наукова новизна роботи сумнівів не викликає.

5. Достовірність результатів та висновків.

Аналіз дисертаційної роботи дозволяє впевнитися, що її результати та висновки мають достатній ступінь достовірності, оскільки висновки, зроблені на основі експериментальних досліджень, були підтверджені аналізом теоретичних моделей та механізмів хімічних перетворень, а також даними з літератури. Сполуки, що досліджувалися, були ретельно очищені та охарактеризовані низкою сучасних методів дослідження – ЯМР, мас-спектрометрії, ІЧ-спектроскопії, елементного аналізу. Ці методи дозволяли однозначно підтвердити будову нових хімічних сполук, або ідентифікувати вже відомі сполуки за допомогою порівняння з опублікованими спектральними даними. В особливо важливих випадках для доказу будови синтезованих сполук використовувався метод рентгеноструктурного аналізу, а також спеціалізовані методики ЯМР – одно- та двовимірні експерименти. Аналіз експериментальних та спектроскопічних даних проведений достатньо ретельно та методологічно коректно.

6. Загальна оцінка роботи.

Відмінною рисою даної дисертаційної роботи є фундаментальний підхід до теми. Ретельний аналіз літератури дозволив окреслити невивчені аспекти хімії азидів. Автор не обійшов увагою оптимізацію способів їх отримання і умов проведення їх реакцій, особливо підбору каталітичних систем давно відомих реакцій. Як відомі, так і маловивчені реакції азидів досліджувалися систематично, що дозволило окреслити границі застосування реакцій, їх обмеження та переваги. Всі одержані сполуки було ретельно досліджено на предмет їх будови, а також перетворення функціональних груп. Нарешті, досліджено можливість застосування одержаних сполук як лігандів у комплексах металів – потенційних каталізаторів, та у медичній хімії. Знайдені іліди – цікаві для подальшої розробки сполуки з протипухлинною та антимікробною активністю.

Іншою відмінною рисою роботи є практична спрямованість досліджень, орієнтація на використання розроблених методик та сполук у практиці органічного синтезу та в сучасних технологіях. Справжньою знахідкою для хіміків-органіків є знайдена система K_2CO_3 -ДМСО, в якій реакція азидів з бета-кетоестерами та іншими сполуками з активними метиленовими групами протікала з високою ефективністю та селективністю – відповідні триазоли, навіть раніше малодоступні фторовмісні, були синтезовані з високим виходом. Цікавими з точки зору використання в якості каталізаторів є вивчені автором π -комплекси міді. Без сумніву, мультикомпонентні, одnoreакторні та доміно-реакції займуть гідне місце в практиці органічного синтезу, особливо, в синтезі комбінаторних бібліотек для потреб медичної хімії. Доказом цього

вже є використання іншими науковими групами розробленого автором дисертації методу одержання комбінаторних бібліотек на основі реакції азидів і дикетену. Це доводить практичну цінність розроблених автором методик для хімічного наукового товариства. Нова реакція у хімії тетразолів, одержаних з використанням азидів, яка приводить до формування піримідинового циклу, та реакція азидів з димером малондинітрилу, що веде до похідних триазолопіридину, також, на мою думку, будуть підхоплені іншими дослідниками.

Усе вищесказане дозволяє стверджувати, що дисертаційна робота Походила Назарія Тарасовича є цілісним, завершеним науковим дослідженням.

Разом з тим, при детальному аналізі дисертації виникло декілька зауважень, запитань та побажань.

1. Висновок на стор. 53 про роль додаткової координації йону міді субстратом на перебіг реакції AAC мало підтверджений експериментально. Є лише дані про реакційну здатність різних субстратів, які порівнюються на якісному рівні. Чи було досліджене утворення відповідних проміжних комплексів міді автором чи іншими дослідниками?

2. Автором інколи спостерігалось утворення побічних продуктів окиснювального здвоєння похідних триазолів. Чи проводилися реакції в інертній атмосфері, щоб виключити можливий окисник – кисень повітря?

3. Чи порівнювали каталітичну систему CuSO_4 -аскорбат з іншими каталізаторами AAC в однакових умовах, щоб достовірно продемонструвати її переваги у випадку реакцій стерично утруднених субстратів (стор. 59-62 дисертації)?

4. Подекуди в дисертації не завжди чітко наведені посилання на літературу (наприклад, на рис. 1.2 на стор. 66). Окрім того, навіть якщо посилання і наведені, інколи неясно, чи це досягнення автора, чи літературні дані (наприклад, посилання, що стосується реакції естерної групи з азидами на стор. 69 – це досягнення автора, тому краще було б написати «Проте нещодавно нами знайдено,... [160]» замість «Проте нещодавно знайдено,... [160]».

5. Розділ 3.2 є літературною довідкою (це вказано в назві розділу), але наступний розділ 3.3 теж значною частиною є таким. Доцільно було б об'єднати ці розділи.

6. На стор. 70 наведено не структуру кристалу (як це пише автор), а молекулярну структуру, визначену рентгеноструктурним аналізом монокристалу.

7. На стор. 123 виникає питання до пояснення автором можливого утворення сполук **2.147** відщепленням води: «у випадку електроноакцепторних замісників основність атома кисню інтермедіату **12.5** вища, швидкість елімінування води збільшується, що призводить до утворення сполук **2.147**.» Можливо, у даному разі експериментальний факт краще було б пояснити збільшенням кислотності C-H зв'язку, що бере участь у відщепленні води.

8. У вступі до розділу 3.3 невірно, на мою думку, трактується термін «біоортогональність». Він має відношення до реакцій азидів у біологічних системах, а у контексті першого абзацу розділу 3.3 краще використати термін «хемоселективність».

9. Стор. 174: пояснення неізохронності сигналів двох CN груп в спектрах ^{13}C -ЯМР залучає гіпотезу про утворення одною з них водневого зв'язку. Такі зв'язки, зазвичай є слабкими, а окрім того, нітрильні групи в описаних сполуках є структурно нееквівалентними і без водневих зв'язків.

10. Аміак виявився неефективним при утворенні конденсованих піримідинів з тетразолів через його слабку розчинність у воді при 70°C . А чи проводили реакцію з ним в автоклаві?

11. Останнє зауваження стосується техніки безпеки. Літературні дані, які наводить автор, свідчать, що азиди є вибухонебезпечними, коли сумарна кількість атомів вуглецю і кисню не перевищує потроєну кількість атомів азоту. Такому критерію відповідають деякі сполуки, описані автором в експериментальній частині. Однак, не скрізь попереджається про їх вибухонебезпечність, а головне – як саме експериментатор має вберегтися від вибухів і їх небажаних наслідків?

Викладені вище зауваження та побажання є дискусійними і не торкаються сутності, принципів положень і головних висновків даної роботи та ні в якій мірі не зменшують її цінності. Вважаю, що дана дисертація є сучасним, значимим, закінченим і цілеспрямованим дослідженням, виконана на високому науковому рівні, відповідає вимогам п.п. 9, 10, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів» (постанова КМ України № 567 від 24 липня 2013 р., постанова КМ України № 656 від 19 серпня 2015 р., постанова КМ України № 1159 від 30 грудня 2015 р.), що висуваються до докторських дисертацій.

Автор роботи – Походило Назарій Тарасович – є науковим працівником найвищої кваліфікації і заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Завідуючий кафедрою супрамолекулярної
хімії, Київського національного університету
імені Тараса Шевченка
д. х. н., проф.

Комаров І.В.

Підпис
Комарова І.В.
свердло
Проректор з
наукових робіт ІАНУ, проф., д.б.н. Марашок В.С.

