

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
ПОХОДИЛА НАЗАРІЯ ТАРАСОВИЧА

на тему: «Органічні азиди як зручні структурні блоки у синтезі нітрогеновмісних гетероциклів», подану на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційну роботу Походила Назарія Тарасовича присвячено всебічному вивченню реакційної здатності органічних азидів, розробці нових методик їх використання в органічному синтезі та конструюванню на цьому підґрунті нітрогеновмісних гетероциклічних сполук з цінними властивостями. Автором проведено ретельний аналіз існуючих на сьогодні відомостей щодо використання органічних азидів як високо реакційно-здатних реагентів для одержання речовин, головним чином, медико-біологічного призначення. Аналіз даних літератури, який щільно переплетено з власними результатами при викладенні матеріалу у рукописі, не викликає сумнівів у глибині вивчення стану проблем у зазначеній області хімії гетероциклічних сполук. І на цьому підґрунті слушно обрано напрямок власних досліджень, який є оригінальним, актуальним і дозволив отримати низку нових результатів, важливих як для розвитку теоретичних основ органічної хімії, так і для практичного застосування розроблених методик у синтезі різноманітних гетероциклічних речовин з 1,2,3-триазольним та тетразольним фрагментами у складі молекул під задачі медичної хімії і фармакології.

Подане Н.Т. Походилом дослідження є складовою частиною планових науково-дослідних робіт кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка, про що свідчить перелік відповідних НДР з номерами держреєстрації, наведений у вступі до дисертації та в авторефераті.

Робота складається із вступу, п'яти розділів, загальних висновків і списку використаних джерел, що містить 661 найменування.

При вирішенні поставлених завдань дисертантом одержано нові наукові результати, які за своєю сутністю і змістом повністю відповідають кваліфікаційному рівню доктора хімічних наук і спеціальності 02.00.03 – органічна хімія:

- розширено фундаментальні уявлення щодо особливості перебігу реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання азидів до алкінів за рахунок використання нових каталітичних систем на основі π -комплексів Cu(I) та задано напрям подальших перспективних досліджень з метою пошуку ефективних каталізаторів;
- встановлено закономірності реакції азидів з метиленактивними кетонами в умовах основного каталізу. Застосування значної кількості азидів із замісниками різної електронної природи та метиленактивних кетонів, активованих карбонільними, сульфур- і фосфоровмісними групами та ароматичним ядром, дало змогу узагальнити уявлення про механізми цих реакцій і виявити залежності напрямку їх перебігу від природи реагентів та умов проведення. Це дозволяє керувати направленістю процесів при застосуванні одних і тих же реагентів для досягнення різних синтетичних цілей;
- з'ясовано синтетичний діапазон 4-ацетил-1,2,3-триазолів як базових реагентів в одержанні 1,2,3-триазол-4-ілоцтових кислот, α,β -ненасичених кетонів, 3,4-дигідро-2H-тіопіранів, тіопірано[3,4-с]хроменонів, зокрема, виявлено нову доміно-реакцію тіонування–гетеро-Дільса–Альдера, та 4-хінолінкарбонових кислот;
- показано, що нова реакція азидів з дикетеном та активними амінами придатна для створення комбінаторних бібліотек 5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів;
- досліджено можливість використання низки нових N-нуклеофілів у нещодавно розробленому універсальному, зручному та високопродуктивному синтетичному способі анелювання піримідинового циклу за допомогою розщеплення 1H-тетразольного кільця без використання розчинників. На прикладі реакцій моно-

заміщених гідразинів обговорено раніше невідомі аспекти виняткової регіо-селективності і запропоновано нові уявлення про механізм таких перетворень. Синтезовано низку нових похідних 2,3-діаміно-, 2-гідразидо- та 2-алкіламіно-тієно[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів, тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів та бензолу-ро[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів із замісниками різної природи.

Практичне значення одержаних Н.Т. Походилом результатів полягає у розробленні нових мультикомпонентних реакцій на основі азидів, які дозволяють з високими виходами і швидко одержувати нові [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридини, [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназоліни, тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини та тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини, піридо[3',2':4,5]тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідини з різноманітними замісниками. Запропоновано ефективну препаративну методику одержання ізомерних 2- R^3 , R^4 -аміно-5- R^1 -6- R^2 -тієно[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів та тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів із високими виходами та без використання розчинника, виходячи з доступних реагентів. Показано, що окремі похідні 1,2,3-триазолів та тетразолів є ефективними лігандами для комплексоутворення з деякими перехідними металами, зокрема Cu(I). Більшість з розроблених дисертантом методів синтезу відповідають концепціям «click»-хімії та зеленої хімії, що є вирішальним у виборі їх для створення комбінаторних бібліотек органічних сполук для фармакологічного скринінгу. Серед синтезованих автором похідних 1,2,3-триазолів знайдено речовини, що виявили протипухлинну та протимікробну активність.

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням адекватних сучасних фізико-хімічних методів доведення будови органічних сполук, таких як ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ та УФ-спектроскопія, мас-спектрометрія і доцільним використанням даних рентгеноструктурних досліджень. Висновки витікають із змісту дисертації і відповідають поставленим завданням. Наукова значимість одержаних результатів є незаперечною. Дисертантом виконано величезний обсяг експериментальної роботи, що дозволило у багатьох випадках суттєво розвинути і поглибити, а іноді й аргументовано спростувати результати опублікованих раніше досліджень інших авторів.

Головні положення дисертації повністю викладені у фахових виданнях, які відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія. Це розділ у монографії, яку видано Springer International Publishing (Швейцарія), 53 статті, серед яких 47 статей опубліковано у міжнародних журналах, що входять до наукометричних баз даних, і п'ять статей – у вітчизняних фахових виданнях. Результати роботи було також презентовано, починаючи з 2008 р., на численних спеціалізованих наукових зібраннях як українських, так і міжнародних.

Автореферат дисертації є достатньо інформативним, насиченим схемами, що відображають суть синтезу, і повною мірою відповідає змісту роботи.

Зауваження та побажання. Дисертація і автореферат викладені ясно, результати експериментів подані у відповідності до існуючих вимог. Проте після знайомства з роботою виникли наступні зауваження та побажання:

- частину положень, які визначено як наукову новизну дослідження, зокрема, демонстрацію можливостей використання певних похідних 1,2,3-триазолу у синтезі різних гетероциклів або розроблення зручних методів синтезу 1,5-дизаміщених 1*H*-1,2,3-триазолів із простих реагентів і без використання металів як каталізаторів, на мій погляд, слід віднести до практичної значущості одержаних результатів;
- притаманний монографії стиль викладення матеріалу – без окремого розділу з оглядом даних літератури – ускладнює експертну оцінку роботи. У тексті аналіз існуючих світових досягнень переплетений із здобутками автора, втім іноді відсутні посилання на власні публікації дисертанта. Наприклад, на стор. 49 обговорюється синтез структурного аналогу описаного раніше оксазину 1.30 –3.3-

- диметил-1-пропаргіл-3,4-дигідроксінюксалін-2(1H)-ону **1.34**, синтезованого здобувачем, але посилання на авторську публікацію відсутнє. Теж саме стосується і сполук **1.61, 1.63** на стор. 54 та **1.78, 1.79** на стор. 57;
- в експериментальній частині дисертації важко знайти характеристики конкретної сполуки, бо їх незручно впорядковано – речовинам **1.28** та **1.70** передують **2.64** та **2.97** тощо;
 - іноді коментар до схем не відповідає їх змісту. Так, на схемі 2.3 (стор. 71) наведено перетворення **2.8b + 1.37b → 2.4h**, втім у тексті обговорюється реакція, яка відповідає схемі **2.8c + 1.37b → 2.4f**;
 - не на всіх схемах реакцій в авторефераті наведено виходи сполук (стор. 15, 16, 18-20);

Втім ці недоліки не є суттєвими, оскільки вони не ставлять під сумнів актуальність, новизну дослідження і основні наукові висновки та положення, винесені Н.Т. Походилом на захист, та не впливають на високу загальну оцінку роботи.

В цілому, слід визнати, що дисертація Походила Назарія Тарасовича на тему «*Органічні азиди як зручні структурні блоки у синтезі нітрогеновмісних гетероциклів*», за актуальністю обраного напрямку, рівнем визначених завдань, методами їх вирішення, обсягом експериментального матеріалу, новизною, науковим та практичним значенням одержаних результатів та висновків, повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 656 від 19.08.2015, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
доктор хімічних наук, професор
зав. відділу медичної хімії
Державної установи «Інститут проблем
ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
НАМН України» (ДУ ІПЕП)

Підпис В. В. Ліпсон засвідчую
Учений секретар
ДУ ІПЕП, канд. мед. наук



В.В. Ліпсон

К.В. Місюра