

ВІДЗИВ

на дисертацію Кархута Андрія Ігоровича

“Азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин у реакції Дільса-Альдера”, представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Одним з актуальних завдань, що стоять перед хіміками-синтетиками, є отримання нових органічних молекул, що поєднують у своїй структурі різні гетероциклічні фрагменти. Особливий інтерес при цьому полягає в розробці таких синтезів, що базуються на використанні біологічно активної молекули як базової для створення на її основі нових гетероциклічних похідних, які можуть бути фармакофорами різної природи. В першу чергу цей інтерес полягає у створенні таких методів, які дозволяють отримувати великі бібліотеки нових хімічних сполук для тестування. Ця синтетична проблема є важливою і дисертаційна робота Кархута А.І., присвячена вивченню можливостей використання азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину як базової молекули для синтезу нових типів гетероциклічних сполук шляхом реакції гетеро Дільса-Альдера та дослідженню хімічних властивостей цих сполук і можливостей їх використання як біологічно активних речовин є **актуальною.**

Хімія гетероциклічних сполук є однією з найперспективніших в сучасній органічній хімії. Тому напрямок досліджень, вибраний автором для дисертаційної роботи, зокрема синтез і дослідження сполук, що поєднують в своєму складі гетероциклічні фрагменти і залишки 4,6-дихлоро-1,3,5-триазину, є важливим завданням для сучасної органічної хімії.

Мета і задачі дослідження. Головна мета авторського дослідження полягала в вивченні закономірностей перебігу реакцій азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину з 1,3-дієнами та алкенами (реакції гетеро Дільса-Альдера), розробці препаративних методів синтезу гетероциклічних сполук нових типів, оцінці їх біологічної активності і прогнозуванні можливих напрямків

їх практичного застосування. Слід відмітити, що описані в дисертації сполуки раніше практично не вивчалися, отже отримані автором результати становлять **наукову новизну роботи**.

Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 165 сторінках (без списку літератури та додатків), містить 21 таблицю та 38 рисунків. Список використаних джерел нараховує 190 найменувань.

Перший розділ присвячений аналізу відомих з літератури методів синтезу, хімічних властивостей та можливостей практичного застосування похідних 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину.

Найбільший інтерес до синтезу похідних 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину викликаний широким спектром їх біологічної дії, а також високою реакційною здатністю цих сполук. В той же час можливість модифікації такої похідної вказаного триазину як азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5- триазин, шляхом використання реакцій 2+4 циклоприєднання з дієнами та олефінами, була вивчена недостатньо. Дисертаційна робота Кархута А.І. заповнює цей пробіл.

Певним недоліком літературного огляду, на мій погляд, є велика кількість матеріалу, який дисертант намагається обов'язково розглянути. Це призводить до того, що в розділі наведені дуже стисло (у телеграфному стилі) різноманітні цікаві реакції похідних 1,3,5-триазину, які не мають безпосереднього відношення до заявленої теми роботи. Наприклад, у розділі 1.3 (стор. 31) мова йде про реакції розкриття триазинового циклу, які характерні більше для самого 1,3,5-триазину та його заміщених похідних, ніж для ціанурхлориду. Жодне з подібних перетворень не розглянуто детально, адже це не має відношення до заявленої теми дисертації. Стислий же вигляд матеріалу, в свою чергу, не дозволяє читачеві зробити висновки про реальну синтетичну цінність перетворень.

Другий розділ дисертації описує результати детального дослідження автором закономірностей перебігу реакцій азо-біс-ціанурхлориду у реакціях

гетеро Дільса-Альдера, що дозволило створити препаративні методи синтезу нових азотвмісних гетероциклічних систем. Отримані результати дозволили дисертанту синтезувати великий набір нових сполук для пошуку біологічно активних препаратів нового покоління. Скринінгом *in silico* автор визначив найбільш перспективні напрямки майбутніх експериментальних досліджень біологічної активності отриманих гетероциклів і підтвердив справедливність теоретичних висновків експериментально дослідивши протимікробну активність деяких з одержаних сполук. Особливо слід відзначити, що дисертантом були досконально розглянуті можливі механізми експериментально проведених реакцій методами квантової хімії.

Заслуговує на особливу увагу і факт встановлення дисертантом здатності азо-біс-ціанурхлориду регіоселективно взаємодіяти з електронозбагаченими олефінами за схемою оберненої реакції Дільса-Альдера.

Рецензована робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Одержано та узагальнено великий за об'ємом експериментальний матеріал, опис якого міститься в **третьому розділі** дисертації. Автор виявив експериментальну майстерність для виділення та ідентифікації одержаних сполук. Структура і склад синтезованих речовин підтверджена за допомогою методів спектроскопії ядерного магнітного резонансу, ІЧ-спектроскопії та мас-спектрометрії.

Четвертий розділ дисертації присвячений дослідженню біологічної активності синтезованих сполук. Ця частина роботи проводилась у двох напрямках – теоретичному і практичному. Проведення віртуального біологічного скринінгу з допомогою комп'ютерної системи PASS виявило перспективні напрямки подальших експериментальних біологічних досліджень синтезованих сполук, а саме: антимікробної та протипухлинної активностей.

Експериментальні дослідження виявили ефективні антимікробні субстанції та показали їх перспективність для подальших досліджень.

Отже, **достовірність основних результатів та висновків** не викликає сумніву і в мене немає серйозних зауважень по суті наведених в дисертації

результатів. Проте на деяких моментах, які, на мій погляд, треба було б відобразити, хочу зупинитися.

На стор. 31 зображена структура з $-^+C^+$. Це означає існування дикатіону? Чи може бути вакантна орбіталь зв'язуючою, як автор вказує на стор. 58? Чому немає пояснення для «АВ-розщеплення» протонів CH_2 -групи в спектрі ПМР сполуки 2.7.1? Правильне формулювання – «сигнали протонів CH_2 -групи у вигляді спінової системи АВ» (стор.64).

Сигнал в спектрі ЯМР ^{13}C при 43.6 м.ч. (рис. 2.9) аж ніяк не може відповідати вуглецю карбонільної групи (стор.69).

Якщо енергії орбіталей розраховувались в наближенні DFT, то це – орбіталі Кона-Шема, а не молекулярні орбіталі (стор.77, табл.2.7 та інші, що включають МО). Цікаво було б отримати пояснення дисертанта з приводу знайденого їм факту полімеризації циклогексادیєну при реакції з азо-біс-ціанурхлоридом в бензені (стор. 71). Крім того лишається дещо незрозумілим твердження автора що причина найбільш повного утворення продукту 2.7.6 при проведенні реакції в хлороформі в присутності іонулу пов'язана з протонодонорними властивостями хлороформу (стор. 71). На стор. 74 говориться, що реакція проходить через радикальні інтермедіати, отже хлороформ виступає а ролі донора атомів водню.

З тексту дисертації лишається незрозумілим результат реакції азо-біс-ціанурхлориду з 5-арил-метиліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами (стор. 110). Дисертант припускає, що останні реагують в тіольній формі і отримані продукти реакції руйнуються під дією вологи або кисню. Що заважало автору провести реакцію в відсутності вологи і кисню і отримати продукт реакції?

Запропонований механізм взаємодії азо-біс-ціанурхлориду з фураном (стор. 87) базується на результатах теоретичних розрахунків. Експериментального підтвердження того факту, що утворений спочатку продукт нормальної реакції Дільса-Альдера є термодинамічно нестійким, не існує. Не можна серйозно розглядати припущення дисертанта, що утворений

при низькій температурі безбарвний продукт може бути продуктом нормальної реакції Дільса-Альдера. Єдиним експериментальним фактом при цьому є УФ-спектр. Проте не вказано за яких умов він був отриманий, адже вже при кімнатній температурі цей продукт перетворюється миттєво (стор. 87).

Дисертаційна робота не позбавлена граматичних помилок в тексті і деяких невдалих виразів. Наприклад: «сполука *володіє* активністю», «великою полярністю реакції» (стор. 103) і «*неправильний* знак зміни енергії Гіббса реакцій» (стор. 110), *подвоєні дублети* $CN=CN$ протонів (стор. 68).

Загальна оцінка роботи. В цілому дисертаційна робота Кархута А.І. є цілісним науковим дослідженням, яке виконане на серйозному науковому та експериментальному рівні. Ознайомлення з науковими працями дисертанта, які опубліковані в фахових хімічних журналах, дає змогу зробити висновок, що він є добре підготовленим спеціалістом в області хімії 1,3,5-триазинів, а представлена робота є **новою та оригінальною**. Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи.

Рецензована робота відповідає вимогам МОН України до кандидатських дисертацій, а її автор – Кархут Андрій Ігорович заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
доктор хімічних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України,
лауреат Державної премії України
в галузі науки і техніки

Ю.Г. Шермолевич

