

ВІДГУК

*офіційного опонента Вовка Михайла Володимировича
на дисертаційну роботу Походила Назарія Тарасовича
«Органічні азиди як зручні структурні блоки у синтезі нітрогеновмісних
гетероциклів», яка представлена на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія*

Актуальність вибраної теми. Із часу отримання у 1864 р. П. Гріссом фенілазиду, як першого представника органічних азидів, цей багатий енергією та універсальний тип сполук викликає постійну зацікавленість фахівців у галузі тонкого органічного синтезу. В останні десятиріччя з'явилися нові перспективи їх розвитку, зокрема використання органічних азидів для пептидного синтезу, комбінаторного синтезу, синтезу гетероциклів, а також для модифікації біополімерів. Разом з тим найсуттєвішими сферами їх застосування у медичній та фармацевтичній хімії на сьогодні є 1,3-диполярне азид-алкінове циклоприсднання Х'юсена у його купрум-каталітичному варіанті, а також різноманітні версії амінування органічних молекул по Штаудінгеру. Азидогрупа також знайшла використання в ролі захисної функції для первинних амінів, особливо в таких чутливих субстратах як нуклеїнові кислоти та координаційні сполуки, оскільки азиди стійкі до умов метатезису алкенів. Незважаючи на свої енергоємні характеристики, на даний час найзатребуваніші для лабораторної практики органічні азиди вже є комерційно доступними. Так, серед багатого арсеналу хімічних продуктів компанії "Sigma-Aldrich" 27 є азидосполуками.

Не дивлячись на вагомі досягнення хімії різноманітних типів органічних азидів, нещодавно підсумовані у фундаментальній монографічній праці "Organic Azides: Synthesis and Application / Eds. S. Brase, K. Baner, Wiley, 2010", багато важливих проблем, які стосувалися їх синтетичних, фізико-хімічних та прикладних аспектів, зокрема, реакцій циклоприсднання та циклоконденсацій функціональних та просторово утруднених азидів, пошуку нових каталітичних систем для таких реакцій, а також їх використання для побудови структурно складних гетероциклічних сполук, залишалися практично не вивченими. Саме тому обґрунтованим, актуальним та вкрай необхідним для сучасної органічної хімії є дослідження Н. Т. Походила, спрямоване на з'ясування закономірностей реакційної здатності органічних азидів, розроблення нових методів їх застосування як ефективних структурних блоків в тонкому синтезі та використання для дизайну практично важливих структур.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту. Дисертаційна робота Н. Т. Походила викладена на 429 сторінках тексту та складається із анотації, вступу, чотирьох аналітичних та одного експериментального розділів, висновків та списку літературних джерел.

У першому розділі дисертації, який присвячений реакціям 1,3-диполярного купрум-каталітичного циклоприєднання азидів до алкінів (CuAAC-реакції), продемонстровано особливості її перебігу на маловивчених субстратах, обмеження у використанні традиційних каталізаторів та вірогідні варіанти його вирішення. Детально досліджено такого роду процеси на прикладах циклоприєднання низькомолекулярних азидів до ацетиленів, виявлені закономірності поведінки нітроген- та фосфоровмісних сполук в CuAAC-реакціях, з'ясовано вплив об'ємних замісників у ароматичних азидах на протікання “клік-реакцій”, а також проведено тестування каталітичної активності різноманітних π -комплексів Cu(I).

Другий, найоб'ємніший розділ дисертаційної роботи стосується вивчення аніонних конденсацій азидів із різноманітними типами метиленактивних сполук. При цьому значна увага приділена дослідженню реакцій арил- та гетерилазидів із β -кетоестерами, алкілазидів із 1,3-дикетонами, арилазидів із гетерилметилкетонами, ацилілідами фосфору та гетерилацетонітрилами, які по праву є потужним інструментом побудови функціональних триазольних систем із вираженим синтетичним потенціалом.

Однореакторні, багатоконпонентні та доміно-реакції на основі органічних азидів є предметом третього розділу дисертації, в якому розкритий препаративний потенціал вказаних новітніх інструментів органічного синтезу, що дозволяють отримувати азидовмісні субстрати та важливі продукти їх перетворень, а також урізноманітнювати у них замісники із використанням однієї простої експериментальної стадії. У цьому ж розділі наведено приклади доміно-реакцій азидів, які містять *орто*-карбонільну функцію, із активованими ацетонітрилами, а також однореакторні синтези тетразолів та їх тандемні перетворення, що стало підґрунтям для ефективного дизайну нових біоперспективних конденсованих гетероциклічних систем.

Четвертий розділ дисертації розкриває два аспекти практичного використання отриманих сполук. Перший із них пов'язаний із синтезом лігандів для перехідних металів (триазолієвих солей та комплексів триазолів із перехідними металами, π -комплексів Cu(I) із триазольними та тетразольними лігандами, комплексів похідних триазолу із лантанідами). Другий аспект стосується дизайну біологічно активних сполук із комплексом протипухлинної та протимікробної дії.

Змісту розділів 1-4 дисертації відповідає розділ 5, в якому описані методики експериментальних досліджень та фізико-хімічні характеристики більшості із синтезованих сполук.

Автореферат та опубліковані праці в повному об'ємі охоплюють змістовну частину дисертаційної роботи.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. Отримані здобувачем результати, наведені у анотації, вступній частині та висновках дисертації відповідають критеріям новизни в області тонкої органічної хімії: органілазидів, азольних та азинових гетероциклічних систем, комплексних

сполук і біоактивних речовин на основі 1,2,3-триазолів і переконливо засвідчують її високий науковий та фаховий рівень. Наукова новизна дослідження базується на фундаментальних результатах, отриманих при дослідженні реакційної здатності органічних азидів, створенні цілісної методології їх використання в органічному синтезі та дизайні на їх основі практично корисних речовин. Найвагомими позиціями вкладу дисертанта в сформований ним науковий напрямок, присвячений хімії функціональних та просторово утруднених азидів є :

- 1) з'ясування закономірностей перебігу CuAAC реакцій на різноманітних за електронною та просторовою структурою типах азидо- та алкінільних реагентів і формування загальних вимог до вибору каталітичної системи;
- 2) розширення меж застосування каталізованих основами циклоконденсацій як найпростіших, так і функціональних алкіл-, арил- та гетерилазидів із різнотиповими метиленактивними сполуками та створення препаративно зручних підходів до важкодоступних похідних 1,2,3-триазолу;
- 3) здійснення широкопланових хімічних перетворень 4-функціонально-заміщених 1,2,3-триазолів з метою отримання синтетично та біологічно важливих похідних: 1-гетерилтриазол-4-карбонових кислот, (триазол-4-іл)хроменонів, (триазол-4-іл)-(3,4-дигідротіопіранів), триазол-4-іл(тіопірано[3,4-*c*]хромену);
- 4) відкриття раніше невідомих варіантів доміно-реакції *орто*-карбонілвмісних арилазидів із активованими ацетонітрилами, як ефективної моделі «клік-процесу» конструювання нових похідних [1,2,3]-триазолоазинів;
- 5) створення оригінального однореакторного способу аелювання піримідинового циклу за рахунок розкриття тетразольного ядра 1-гетерилзаміщених тетразолів під дією сильних азотовмісних нуклеофілів;
- 6) цілеспрямований синтез 1,2,3-триазолієвих солей як попередників для N-гетероциклічних карбенів та їх комплексів із перехідними металами; розроблення методу одержання нових комплексів аргентуму(I), купруму(I), рутенію(II), родію(I) та лантанодів із триазольними та тетразольними лігандами.

Ступінь обґрунтованості наукових результатів та положень.

Синтетична частина дисертації, в якій описані способи отримання та методи доказу будови нових сполук, а також анотація і висновки, сформульовані на їх основі, надійно і переконливо доведені комплексним фізико-хімічним дослідженням (ЯМР ^1H , ^{13}C та ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, хроматографія, рентгеноструктурний аналіз), а також переконливими хімічними перетвореннями. Наведені схеми реакцій в достатній мірі виважені, коректні та достовірні.

В рамки сучасних теоретичних концепцій вкладаються запропоновані дисертантом механізми утворення продуктів діазотрансферу, 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів, (1,2,3-триазол-4-іл)фосфонатів, циклізації азидів із димером малонітрилу, розкладу 1*H*-тетразолів та його циклізації при дії азотовмісних нуклеофілів.

Практична цінність роботи. Отримані дисертантом при виконанні роботи результати є важливими не тільки у суто науковому, але і у практичному аспектах. Ним запропоновані нові однореакторні, багатокомпонентні та тандемні реакції на основі органічних азидів, які значно спрощують синтетичні схеми отримання різноманітних типів структур. Заслужують на увагу оптимізовані методи одержання ряду важкодоступних та малодосліджених азинових гетероциклів, анельованих із триазольним ядром. Значимим для препаративної гетероциклическої хімії є розроблений із доступних реагентів без використання органічних розчинників метод синтезу ізомерних тієно[3,2-*d*]- та тієно[2,3-*d*] піримідинонів. Виявлено, що деякі похідні 1,2,3-триазолів є ефективними лігандами для комплексів перехідних металів, які можуть знайти застосування як каталізатори, а також перспективними скафолдами для дизайну біологічно активних речовин.

Зауваження та загальна оцінка роботи. Загалом дисертаційна робота Н. Т. Походила є завершеним фундаментальним дослідженням високого наукового рівня із вираженими елементами практичного застосування, яке позбавлене суттєвих хиб та принципових недоліків. Разом з тим, при детальному ознайомленні із викладеним дисертаційним матеріалом виникло ряд зауважень.

- 1) Зважаючи на великий об'єм (137 стор.) експериментальної частини (розділ 5) доцільною видається її більш детальна структуризація, яка б базувалась на строгому віднесенні наявного експериментального опису та фізико-хімічних параметрів отриманих сполук до певного аналітичного розділу. Це значно б спростило роботу над пошуком необхідних сполук, оскільки часто (стор. 237-239, 321, 327-328) переплітаються номери сполук, які відносяться до різних аналітичних розділів.
- 2) У тексті дисертації міститься ряд не коректно зображених структурних фрагментів, наприклад, *трет*-бутильного (сполуки 1.24с та 1.86, стор. 59) та дифенілгідроксиметильного (сполуки 1.2f та 1.87, стор. 60) замісників у вигляді проєкційних формул Фішера.
- 3) На стор.65 перед табл. 1.4 обговорюється використання модельної реакції сполуки 1.37а (насправді 1.73а) із пропаргіловим спиртом 1.2b та фенілацетиленом 1.2d. Натомість у таблиці поряд із спиртом 1.2b наводиться приклад метил ацетилендикарбоксилату 1.2с.
- 4) Не зрозумілим є вираз (стор.88) «якщо кетони стабілізовані у їх енольних формах (наприклад, через утворення енамінів)», який не має стосунку до контексту обговорюваного матеріалу.

5) Не коректним є твердження (стор.99) « що від'ємний індукційний ефект, котрий створює карбоксильна група, збільшує електронну густину на атомі азоту», на якому базується висновок про високий вихід триазолу 2.6.

6) В роботі наявна помилкова нумерація деяких сполук: стор.121, наведено «2.3:2.4», повинно бути «2.147:2.148», стор. 126, наведено «2.157», повинно бути «2.150», стор. 164, наведено «3.89», повинно бути «2.136», а також міститься низка описок комп'ютерного набору.

Зазначені зауваження ніяким чином не впливають на високу позитивну оцінку роботи в цілому. Вважаю, що за актуальністю та новизною отриманих результатів, їх практичним значенням дисертаційна робота «Органічні азиди як зручні структурні блоки у синтезі нітрогеновмісних гетероциклів» відповідає вимогам до докторських дисертацій, визначених «Порядком присудження наукових ступенів», а її автор Походило Назарій Тарасович заслуговує присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

**доктор хімічних наук, професор,
заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу механізмів органічних реакцій
ІОХ НАН України**

 **Вовк М.В.**

