

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Кархута Андрія Ігоровича

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

Реакція Дільса-Альдера є одним з найважливіших інструментів органічного синтезу, який використовується для дизайну різноманітних карбо- та гетероциклічних сполук. Головними причинами високого інтересу до такого роду перетворенням є легкість їх протікання, в більшості випадків висока регіо- та стереоселективність. Незважаючи на те, що у згаданій реакції вивчена значна кількість дієнів та дієнофілів, спряжені азопохідні 1,3,5-триазину практично не вивчались. В той же час прогнозовані продукти таких реакцій мають важливе значення у створенні нових матеріалів, дизайні лікарських засобів. Дослідження механізмів цих реакцій важливе як для кращого розуміння існуючих теорій органічної хімії так і для формування нових. У зв'язку з цим дослідження спряжених азопохідних 1,3,5-триазину в реакції Дільса-Альдера є актуальним завданням сьогодення.

Дисертаційна робота виконана у руслі наукової тематики кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету “Львівська політехніка” у рамках держбюджетної теми “Створення нових перспективних біологічно активних сполук на основі сульфуро- і нітрогеновмісних похідних карбоциклічних і гетероциклічних структур” (№ держреєстрації 0116U004138) та міжнародних українсько-французьких проектів М/113-2018 (№ держреєстрації 0118U005109) і М/85-2017 (№ держреєстрації 0117U001618) “Створення сульфуровмісних похідних карбоциклічних та гетероциклічних систем – потенційних антитромботичних субстанцій”.

Мета та конкретні завдання роботи сформульовані чітко. У відповідності з поставленою метою розвивались конкретні напрямки досліджень, пов'язані з

вивченням маршрутів перебігу реакцій, залежно від будови реагентів і середовища.

Дисертаційна робота Кархута А.І. викладена на 189 сторінках і побудована у класичному для дисертацій з органічної хімії стилі – вона складається із вступу, огляду літератури, аналітичного та експериментального розділів, висновків та списку літературних джерел.

Огляд, який має назву “Хімічні властивості похідних 1,3,5-триазину, одержання та реакції циклоприєднання азотриазинів та інших електрофільних азосполук” є системним та досить інформативним, в якому здійснено аналіз хімічних та біологічних властивостей ряду похідних 1,3,5-триазину. Окремо проаналізовано літературні джерела, що стосуються реакції Дільса-Альдера, а також практичне застосування похідних 1,3,5-триазину. Загалом, огляд побудований на правильно згрупованому значному фактичному матеріалі. Наведені дані вказують на актуальність подальших досліджень.

Дисертантом детально досліджено азо-біс-ціанурхлорид у реакції Дільса-Альдера. Показано, при взаємодії з дієнами він реагує як 2 π -компонента, а в реакціях з електронозбагаченими алкенами – як дієн. Реакцією азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-карбодієнами одержано ряд 6,6'-(3,4,5-заміщених-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазинів). При аналогічній взаємодії з антраценом одержано 11,12-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацен. Встановлено механізм реакції та досліджено вплив розчинника на перебіг взаємодії. Дисертанту вдалося також ідентифікувати нестійкий донорно-акцепторний комплекс азо-біс-ціанурхлориду з антраценом. Це говорить про його високу кваліфікацію як експериментатора.

Для моделювання механізмів реакцій та спектральних властивостей продуктів автором використано сучасні DFT функціонали, що дозволило як підтвердити будову одержаних сполук та встановити причини регіоселективного проходження циклоприєднань, так і моделювати будову нестійких інтермедіатів цих реакцій.

Варто відзначити і дослідження азо-біс-ціанурхлориду з 1,3-циклогексادیеном. У даному випадку реакція Дільса-Альдера не відбувалася. Дисертанту вдалося виділити та ідентифікувати продукти реакції, з'ясувати роль розчинника та інгібіторів радикальних процесів. Встановлено, що взаємодія відбувається з розкриттям циклу циклогексادیєну з приєднанням азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину та двох атомів гідрогену і утворенням продукту з гекса-2,5-дієновим ланцюгом – (*E*)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину). Механізм цієї реакції потребує подальшого ретельного вивчення.

Для отриманих адуктів Дільса-Альдера досліджено взаємодію з O і N нуклеофілами. Показано, що вона відбувається виключно в основному середовищі, у кислому середовищі утворені сполуки нестійкі. При надлишку нуклеофільних реагентів з високими виходами було виділено продукти вичерпного заміщення хлору.

Дисертантом детально досліджено азо-біс-ціанурхлорид у реакції з циклічними етерами. Показано, що при ультрафіолетовому опроміненні реакційної суміші має місце приєднання в м'яких умовах тетрагідрофурану до азо-біс-ціанурхлориду за участю β-атома гідрогену. Для проведення такої реакції з діоксаном необхідні більш жорсткі умови. Такі особливості перебігу реакції обґрунтовано пояснено впливом стеричних факторів.

У третьому розділі розділі описано методики синтезів, характеристики сполук та інші експериментальні дані. Загалом, варто відзначити, що дисертант у ході досліджень розробив низку нових синтетичних методів та отримав досить багато нових сполук.

Четвертий розділ присвячений цілеспрямованому пошуку нових біологічно активних речовин. Здійснено *in vitro* дослідження протимікробної активності (3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(1,3,5-триазинів) на штаммах мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Aspergillus niger* і *Candida tenuis*. Встановлено, що багато з досліджуваних сполук володіють високою активністю. Ідентифіковано 2,3-біс(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-2,3-діазабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен як сполуку-хіт.

Практичним доробком дисертаційної роботи можна вважати посильний внесок у розвиток сучасної синтетичної органічної хімії. Дисертантом розроблено зручні і прості препаративні методи одержання ряду нових поліциклічних сполук. Знайдено речовини, що володіють високою біологічною активністю. Отримані результати створюють передумови для цілеспрямованого пошуку нових лікарських засобів.

Загалом, ознайомлення з дисертаційною роботою свідчить про те, що предмет і об'єкти дослідження виявились доволі складними. Однак дисертант впорався з поставленими завданнями і отримав науково вагомі результати.

Матеріали дисертаційної роботи опубліковані у провідних українських та європейських фахових журналах. Вони були представлені науковій громадськості на різноманітних зібраннях з актуальних проблем органічної та фармацевтичної хімії.

Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.

Зауваження до роботи:

- Оскільки ПМР спектроскопія не дозволяє судити про будову фрагменту молекули у продукті реакції, що утворюється з азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину, автору слід було ширше використовувати методи ^{13}C ЯМР спектроскопії та мас-спектрометрії для ідентифікації отриманих сполук. Також можна було б застосувати рентгеноструктурний аналіз.
- Рецензент не згоден з твердженням дисертанта про можливість проходження реакції Міхаеля між сполуками **2.29** та **1.44** (схема 2.26). Сполука **1.44** не може слугувати ні донором Міхаеля, ні акцептором.
- У експериментах із дослідження антимікробної та протигрибкової активності доцільно було б використати препарати порівняння. Також доцільно було обґрунтувати використання досліджуваних мікроорганізмів.
- У експериментальній частині слід було навести конкретні методики мікробіологічних досліджень.
- Не зрозуміло, яким чином розрахунки за допомогою програми PASS дають підстави вважати перспективним дослідження антимікробної активності.

- Дослідженню біологічної активності 1,3,5-триазинів присвячена величезна кількість робіт і описати її в межах огляду дисертаційної роботи неможливо. Тому, на думку рецензента, потрібно було зупинитись на більш глибокому висвітленню окремих видів активності, зокрема антимікробної, оскільки вона була предметом досліджень дисертанта.

Наведені зауваження не применшують наукового рівня роботи.

Вважаю, що дисертаційна робота Кархута Андрія Ігоровича “Азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин у реакції Дільса-Альдера”, є завершеним науковим дослідженням, виконана на належному науковому рівні і відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
доктор хімічних наук,
професор кафедри органічної хімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка

В.С. Матійчук

Підпис В.С. Матійчука засвідчую:

Вчений секретар
Львівського національного університету
імені Івана Франка, доцент



О.С. Грабовецька