

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Давидової Юлії Анатоліївни «ПОЛІ-І ПЕРФЛЮОРОАЛКОКСИЛЬНІ ПОХІДНІ КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК В СИНТЕЗІ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ»**, представленої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

1. Загальні дані про структуру роботи.

Дисертаційна робота складається зі вступу, літературного огляду (розділ 1), обговорення отриманих результатів (розділи 2-4), висновків та списку використаних літературних джерел, що містить 334 найменування. Кожний розділ, де обговорюються основні результати роботи, містить експериментальну частину. Робота викладена на 162 сторінках, містить 148 схем, 3 таблиці та 8 рисунків.

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

2. Актуальність та наукова новизна роботи.

Робота Давидової Ю.А. стосується синтезу сполук, які у своєму складі поєднують гетероароматичні кільця і полі- та перфторалкоксиалкільні замісники. Серед відомих сполук такого типу є багато таких, що мають корисну біологічну активність. Знайдено закономірності, що пов'язують біологічну активність цих сполук з їх будовою і показано, що значну роль в прояві біологічної активності відіграють фторовмісні замісники. З огляду на це, можна стверджувати, що тема дисертаційної роботи Давидової Ю.А. є, без сумніву, актуальною, оскільки раціональний пошук біологічно активних речовин, потенційних ліків та засобів захисту рослин, є визнаним пріоритетним напрямом розвитку хімії у нашій країні та за кордоном.

Не залишає сумнівів також і новизна отриманих результатів. Давидовою Ю.А. розроблено нові, оригінальні методики синтезу цільових гетероцикліческих сполук та відповідних вихідних сполук. Більше того, практично всі синтезовані Юлією Анатоліївною гетероциклічні похідні є новими, не описаними раніше в літературі.

3. Достовірність результатів та висновків.

Аналіз дисертаційної роботи дозволяє впевнитися, що її результати та висновки мають достатній ступінь достовірності. Новизна методик синтезу була незаперечно доказана глибоким аналізом літератури, визначено граници застосування розроблених методик шляхом їх апробації на достатньо широкому наборі вихідних сполук. Цільові сполуки були достатньою мірою охарактеризовані доступними хімічними та спектральними методами аналізу, що підтверджують їх індивідуальність, чистоту і запропоновану будову. В

особливо складному випадку використаний метод РСА. Висновки роботи не містять загальновідомих фактів, є конкретизованими та чіткими. Автореферат повністю відповідає змісту дисертації.

Загальна оцінка роботи.

Перш за все хочеться позитивно відмітити ґрунтовний аналіз літератури, зроблений Давидовою Ю.А., який дозволив зробити висновок про те, що відомі до її робіт методи синтезу навіть найпростіших азотовмісних гетероцикліческих систем з полі- та перфторалкоксильними замісниками мають значні обмеження. Після знайомства з таким детальним аналізом літератури виникає питання: в чому причина таких обмежень відомих методів, і чому найпоширеніші, «класичні» методи утворення гетероциклів, що базуються на реакціях біс-електрофільних реагентів з біфункціональними нуклеофілами (такі, наприклад, як синтез піразолів з єнаміонів, отримання тіазолів за реакцією Ганча) майже не використовувалися раніше? Відповідь на це питання можна знайти в даній дисертаційній роботі. «Класичні» реакції гетероциклизації не є простими у випадку, коли біс-електрофільні реагенти містять фторалкоксильні замісники, що, очевидно, зумовлено помітним впливом замісників на електронну будову та стеричні особливості реагентів. Через це Юлія Анатоліївна зіткнулася з багатьма проблемами на «класичному» шляху до цільових фторовмісних гетероцикліческих сполук. Слід відмітити, що вказані проблеми були нею успішно вирішені, і поставлені завдання повністю виконані. По-перше, Давидова Ю.А. розробила практичні підходи до синтезу вихідних біс-електрофільних реагентів з полі- та перфторалкоксильними радикалами – похідних тетраетилацетала малонового діальдегіду, ацетофенону і трет-бутилметилкетону, 3,3-диметиламінопропен-2-онів і α -бромуацетофенону. По-друге, реакції гетероциклизації з утворенням фторовмісних піразолів, піримідинів, оксазолів, тіазолів та їх бензоанельзованих аналогів було ретельно оптимізовано; виходи в більшості реакцій є задовільними або високими. Було вивчено також регіоселективність реакцій у тих випадках, коли можливе утворення регіоізомерів, причому будова регіоізомерів була незаперечно доказана за допомогою ЯЕО в спектрах ^1H -ЯМР. Нарешті, на прикладі модельної сполуки було вивчено хімічні властивості фторовмісних гетероциклів і показано, що поліфторалкоксильний замісник є стійким у багатьох реакціях, навіть в умовах реакцій за участю металорганічних сполук.

Враховуючи вищесказане, можна стверджувати, що дисертаційна робота Давидової Ю.А. є цілісним, високоякісним дослідженням, яке вносить вагомий вклад в розвиток органічної хімії, причому в двох її галузях – хімії гетероцикліческих сполук і хімії органічних сполук фтору. Синтезовані сполуки є досить цікавими для медичної хімії як будівельні блоки для дизайну нових лікарських засобів. А синтезовані в роботі 2-аміно-4-феніл-5-фторалкокситіазоли є аналогами 2-аміно-6-трифторометоксибензотіазолу (Рилузолу), давно відомого лікарського засобу. Дослідження цих аналогів може з великою імовірністю дати нові «хіти» для розробки

нових лікарських засобів. Отже, результати роботи мають, без сумніву, не тільки фундаментальне, а й суто практичне значення.

Знайомство з дисертацією дозволяє також сформулювати деякі запитання та зауваження.

1. (Стор. 75) «Віднесення сигналів у спектрах ЯМР до відповідних ізомерів **3.11** і **3.12** було здійснено на основі результатів, одержаних для ізомерів **3.9** і **3.10**» - як саме? Виходячи з хімічних зсувів, чи за допомогою спектрів ЯЕО?
2. Реакція метилгідразину з β -енамінокетонами **3.6в,г** і **3.13** в піридині, на відміну від реакції в присутності кислот, приводить до утворення лише одного ізомеру з можливих, з високою селективністю. В чому може бути причина такої селективності? Давидова Ю.В. не наводить своїх міркувань.
3. (Стор. 104) «Слід звернути увагу, що незважаючи на значне осмолення, в усіх випадках деструкція флюороалкохильного замісника, згідно даних спектрів ЯМР ^{19}F реакційних сумішей, не спостерігається». А чи не може осмолення бути наслідком деструкції? Полімери (смоли) можуть не давати якісних сигналів ЯМР.
4. Для дослідження хімічних властивостей синтезованих сполук вибрано як модельний об'єкт 2-аміно-4-феніл-5-тетрафтороетокситазол. Вибір саме цієї сполуки є обґрунтованим, але чи не слід було провести хоча б декілька хімічних перетворень з гетероциклічними сполуками з іншими фторалкохильними замісниками, для експериментального підтвердження правомірності вибору модельної сполуки?

Викладені вище зауваження та побажання і не торкаються сутності, принципових 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 «Порядку присудження наукових ступенів» (постанова Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р.), що висуваються до кандидатських дисертацій. Давидова Юлія Анатоліївна є науковим працівником найвищої кваліфікації і заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата 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.

Вчений секретар НДЧ Київського національного університету
імені Тараса Шевченка

Караульна Н.В.

