ВІДГУК

офіційного опонента - доктора хімічних наук, директора Навчально-наукового Інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка Комарова Ігоря Володимировича на дисертацію Клебана Ігоря Михайловича
«Гетероаліфатичні ендо- та екзо-циклічні вінілборонати»,
подану до захисту у спеціалізовану вчену раду в Інституті органічної хімії НАН України на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 10 - Природничі науки за спеціальністю 102 - Хімія

Актуальність обраної теми дисертації. Відкриття борорганічних сполук та введення їх у практику органічного синтезу можна без перебільшення вважати одним з найвизначніших досягнень у хімії. Синтетичні методи, такі як реакція Сузуки-Міяури дозволяють отримувати велику кількість нових сполук у відносно короткий час, що важливо для пошуку серед них лікарських засобів і інших речовин з корисними властивостями. Робота Клебана І.М., що присвячена розробці нових підходів до використання борорганічних сполук є, без сумніву, актуальною, оскільки вона значно розширює можливості відомих методів. Борорганічні сполуки, які отримав автор роботи, можуть з успіхом бути використані як будівельні блоки в медичній хімії, адже вони містять додаткові гетероатоми у складі кілець і функціональні групи, і мають привабливі для пошуку лікарських засобів властивості (наявність насичених циклічних чи біциклічних фрагментів, невелику молекулярну масу та здатність до подальшої ефективної функціоналізації). Більше того, самі борорганічні сполуки можуть проявляти цікаві біологічні властивості і слугувати вихідними речовинами-лідами при розробці боровмісних лікарських засобів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась в рамках бюджетних науково-дослідних тем відділу хімії елементоорганічних сполук Інституту органічної хімії НАН України "Елементозаміщені ненасичені системи в синтезі біоперспективних похідних амінофосфонових та амінокарбонових кислот" (2013–2017 рр., №

держреєстрації 0112U007385) та “Розробка наукових засад для створення елементозаміщених реакційноздатних синтонів, як базових структур в синтезі сполук з практично корисними властивостями” (2018–2022 рр., № держреєстрації 017U003841).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

В результаті ретельного аналізу літератури (а робота містить змістовний, гарно структурований літературний огляд) Клебану І.М. вдалося знайти «білі плями» у галузі хімії борорганічних сполук, де на сьогодні накопичений величезний експериментальний матеріал, і чітко сформулювати мету своїх досліджень. Незважаючи на те, що в літературі описано досить багато методів синтезу насичених гетероциклічних борорганічних сполук, Клебану І.М. вдалося розробити альтернативні підходи до цих систем. Його експериментальна робота базувалась на використанні сучасних методів і прийомів синтезу. Слід особливо відмітити використання сучасних технічних засобів (наприклад, проточних реакторів для безпечної роботи з діазометаном). Нові сполуки, що отримані в роботі, були повністю охарактеризовані на основі результатів спектроскопічних методів, доведена їх чистота і індивідуальність, а у випадку нерацемічних хіральних сполук – оптична чистота. Всі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам.

Загальна оцінка роботи.

Дисертаційна робота викладена на 156 сторінках і складається зі вступу, 4 розділів, один з яких є експериментальною частиною, загальних висновків та списку використаних джерел.

В першому розділі зроблено вичерпний аналіз літературних даних за темою дисертації, а саме – з сучасних методів борилювання насичених та частково насичених гетероциклічних систем. Невеликі літературні довідки є також на початку наступних розділів.

В другому розділі описано синтез гетероаліфатичних ендо- та екзоциклічних вінілборонатів. Зокрема, розроблено синтетичні підходи до гетероаліфатичних похідних *екзо*- та *ендо*-циклічних вінілборонових кислот,

чотири-, п’яти-, шести- та семичленних, азото-, кисне- та сіркомісних. Запропоновано та оптимізовано метод синтезу ендоциклічних вінілборопінаколатів за допомогою реакції метатезису. Вихідні ациклічні вінілборопінаколати було запропоновано отримувати різними методами (літіювання-борилювання вінілбромідів, гідроборилювання єнінів) і показано, що гідроборилювання єнінів можна масштабувати – досить важливий аспект для використання кінцевих сполук як будівельних блоків. Справжньою окрасою роботи є синтез похідних алкенілборонових α-амінокислот. причому деяких з них – у нерацемічній формі. У цьому розділі описано також синтез екзоциклічних вінілборопінаколатів олефінуванням кетонів за допомогою реакції боро-Віттіга, причому до цієї реакції було залучено комерційно доступний біс[(пінаколато)бор-іл]метан, що досі є маловивченим. Синтез циклопропілборопінаколатів було здійснено реакцією бородекарбоксилювання відповідних карбонових кислот, ретельно досліджено стереохімічний результат цієї реакції.

В третьому розділі наводяться результати роботи з введення гетероциклічних боропінаколатів та трифторобораті з ендо- та екзоциклічним олефіновим зв’язком у реакцію циклопропанування. Умови реакції були ретельно оптимізовані. Отримані насичені гетероциклічні циклопропілборонати були успішно випробувані як субстрати в реакції Сузукі-Міяури. Біциклічні трифторобораті виявились зручними субстратами для реакцій крос-сполучення з арилбромідами по типу Сузукі-Міяури.

В четвертому розділі детально описуються експериментальні дані роботи.

Достовірність та наукова новизна одержаних результатів.

Достовірність отриманих результатів сумнівів не викликає, оскільки експерименти було проведено з використанням сучасних прийомів і обладнання, а аналіз – з використанням цілого ряду фізико-хімічних методів, зокрема, ^{1}H, та ^{13}C ЯМР спектроскопії, хроматомас-спектрометрії. Аналіз оптичної чистоти хіральних сполук здійснювався методом колонкової хроматографії з хіральною нерухомою фазою.

В роботі розроблено нові препаративно зручні методики синтезу

гетероаліфатичних похідних ендо- та екзоциклічних вінілборонових кислот, що дозволяє одержувати з високими виходами ряд кисне-, сірко- і азотовмісних вінілборопінаколатів із різним розміром кільця, включаючи енантіомерночисті вінілборопінаколати із α-амінокислотним фрагментом.

Вперше показано, що за допомогою реакції бородекарбоксилювання можна одержувати різноманітні похідні циклопропанборонових кислот із різними функціональними групами в кільці. З'ясована стереохімія бородекарбокислювання циклопропанових кислот і показано, що процес відбувається селективно з утворенням виключно транс-ізомерів.

Також вперше продемонстровано здатність ряду гетероаліфатичних ендо- та екзоциклічних вінілборопінаколатів вступати в реакцію з діазометаном в присутності каталізаторів, що відкриває шлях до біциклічних насичених похідних боронових кислот.

Отже, наукова новизна отриманих результатів також сумнівів не викликає. Практична значимість роботи полягає, насамперед, в розробці препаративних методів синтезу нових сполук, причому багато з них було масштабовано до отримання 100-200 грамів цільових сполук.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових праць, з яких:

4 наукові статті, у таких високорейтингових наукових журналах, як *European Journal of Organic Chemistry, Tetrahedron, Monatshefte fur Chemie.*

4 тези доповідей на Всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях.

Дисертація Клебана Ігоря Михайловича є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що в сукупності є важливими для розвитку синтезу борорганічних гетероциклічних сполук та досліджень їх реакційної здатності.

Оцінка змісту дисертації.

Найважливішими досягненнями дисертанта є такі результати:

1. Знайдено, що гетероаліфатичні вінілборопінаколати одержуються в дві

стадії: алкілуванням пропаргілбромідом ненасичених спиртів і карбаматів (з різною кількістю метиленових ланок) та алілмеркаптану з подальшим мідь-каталізованим гідроборилюванням.

2. Встановлено, що посідовне мідь-каталізоване борилювання N-пропаргіламінокарбоксилату та реакція метатезису в присутності каталізатора Грабса II приводить до рацемічних або енантіомерно чистих гетероциклічних боропінаколатів, які містять фрагмент α-амінокислоти як частину цикла.
3. Знайдено, що взаємодія гетероциклоалкенілборопінаколатів з діазометаном відбувається в присутності ацетату паладію і приводить до анелювання циклопропільного кільця до п’яти-, шести- та семичленних кисне- та азотовмісних циклів і утворення насичених біциклічних систем з боропінаколатною функцією у вузловому положенні.
4. Виявлено, що реакція боро-Віттіга біс[(пінаколато)бор-іл]метану з гетероциклічними кетонами приводить до гетероциклоалкіліденметил-боронатів з екзоциклічним подвійним зв'язком, циклопропануванням яких одержано спіроциклічні похідні боронових кислот.
5. Розроблено метод синтезу циклопропілборопінаколатів, який полягає в бородекарбоксилюванні *N*-гідроксифталімідних естерів циклопропілкарбонових кислот в присутності *трет*-бутил ізонікотинату як органокаталізатора. Встановлені закономірності стереоселективності при бородекарбоксилюванні 2-фторциклопропанкарбонових кислот, де незалежно від стереохімії вихідного субстрату (*цис*-, *транс*- чи суміш діастереомерів) утворюється виключно *транс*- ізомер продукту.
6. Розроблено та оптимізовано умови реакцій кросс-каплінгу Сузукі-Міяури біциклічних похідних боронових кислот із різними арил- та гетарилгалогенідами. Знайдено, що оптимальним для каплінгу є використання біциклічних трифтороборатів з 10-відстоковим надлишком арилбромідів, 4-х еквівалентів карбонату цезію та 5 мол.% каталізатора (cataCXium-A-Pd-G3або Xphos Pd G3).

Слід відмітити надзвичайну уважність автора роботи до деталей, які визначають успіх синтезів, їх високі виходи та чистоту продукту. Так, при оптимізації умов реакції Сузуки-Міяура на модельних субстратах, автор

випробував 20 варіацій співвідношень реагентів, рочинників і ін. (Таблиця 3.3, стор. 80). Саме такий ретельний підхід дозволив йому домогтися хороших виходів реакцій в масштабованих синтезах.

Ці результати показують високий професіоналізм автора, який зробив важливий внесок в хімію вказаних класів сполук.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.

1. С. 61 – Зменшення регіоселективності мідь-каталізованого приєднання бісборопінаколату до N-пропаргіламінокарбоксилату **2.48** пояснюється наявністю карбоксильної групи в α-положенні до гетероатома, що в загальному збільшує акцепторність фрагменту молекули що не є, на мою думку, переконливим. Отриманий результат можна пояснити також стеричними перешкодами приєднання з боку об'ємного замісника при атомі азоту.

2. Не деталізовано, як саме було встановлено оптичну чистоту хіральних нерацемічних сполук (наприклад, сполуки **2.117** у вигляді окремого енантіомеру) за допомогою хіральної хроматографії. Зокрема, не вказано тип хіральної нерухомої фази, чи аналізувались перед цим рацемати (щоб валідувати методику).

3. В роботі зустрічаються окремі помилки друку або неточні та невдалі вирази («статты» замість «статті», стор. 55; «стадія «захисту»» (не потрібні лапки, стор. 56; «взагальному» замість «загалом», стор. 61; «енантіочисті» замість «енантіомерно чисті», стор. 63; «що дало змогу отримати відповідні давали гідрохлориди **3.41**» (стор. 83); «субстрами» замість «субстратами» (стор. 83) і ін. Є деяка плутанина з нумерацією сполук. Наприклад, стор. 55: «даний спосіб описано у літературі як для кисневмісного гетероциклу **2.8**, так і для його азотовмісного аналогу **2.9**» (номери сполук **2.8** і **2.9** не відповідають формулам). Чомусь рацемічні сполуки **rac-2.118** та **rac-2.122** зображені з використанням стереозв'язків (пунктирні чи потовщені, стор. 72), а енантіомерно чисті **(R)-2.60** та **(R)-2.61** (стор. 62) – з використанням хвилястих ліній, що зазвичай роблять у випадку рацематів. Незважаючи на ці недоліки, робота в цілому справляє дуже гарне враження. Більшість обговорюваних зауважень мають дискусійний або уточнюючий характер.

Загальний висновок та оцінка дисертації.

Дисертаційна робота Клебана Ігоря Михайловича на тему «Гетероаліфатичні ендо- та екзо-циклічні вінілборонати» є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке є важливим внеском в розвиток хімії бороганічних сполук.

Актуальність обраної теми досліджень, обґрунтованість наукових положень та висновків і запропонованих автором рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх вірогідність, достовірність та наукова новизна одержаних результатів, повнота їх викладу в опублікованих працях свідчать про глибоку наукову самостійність автора, високий рівень підготовленості дослідження.

Одержані автором результати забезпечують вирішення актуального наукового завдання в галузі 10 Природничі науки.

Дисертаційна робота Клебана Ігоря Михайловича на тему «Гетероаліфатичні ендо- та екзо-циклічні вінілборонати», відповідає спеціальності 102 – Хімія та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах) затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року № 261 (зі змінами і доповненнями від 03 квітня 2019 року № 283), пунктам 6-9 "Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії" затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний опонент:

доктор хімічних наук, директор Навчально-наукового Інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка І. В. Комаров