

ВІДГУК

офіційного опонента **Походила Назарія Тарасовича**
на дисертаційну роботу **Звягіна Євгена Миколайовича**

“Синтез полінітрогеновмісних гетероциклічних комплексонів з використанням методів клік-хімії”,

поданої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність вибраної теми. В останні десятиріччя з’явилися нові виклики та перспективи розвитку хімії, які слідують світовим тенденціям, що мають на меті зменшення ресурсомісткості та збільшення використання енергоощадних технологій у створенні нових функціональних матеріалів. Ці тенденції привели до виникнення нових філософських концепцій в органічній хімії, які тісно між собою пов’язані, таких як «зелена» хімія та «клік»-хімія. Сформовані у рамках цих концепцій правила дозволяють якісно проводити селекції методів, що найкраще відповідають вимогам часу. «Клік»-хімія пропонує, у першу чергу, використання легкодоступних реагентів, здійснення хімічних перетворень з низькою енергією активації (~20 кДж/моль), не чутливих до дії води і кисню повітря, хемо-, регіо- та стереоселективних, що відбуваються з високими виходами з утворенням продуктів, які в кращому випадку не потребують хроматографічного очищення. Саме тому вибір таких методів для конструювання практично корисних матеріалів, зокрема, нових поліазотистих гетероциклічних сполук, які мають комплексоутворюючі властивості до іонів металів і можуть бути використані для їх аналітичного визначення або кількісної екстракції, є надзвичайно актуальним. Слід зазначити, що для нашої країни і для світу загалом подолання проблеми забруднення природних та техногенних вод катіонами важких металів, у тому числі і радіонуклідами, є одним з найпріоритетніших завдань для науковців-хіміків, адже у країні є як атомна енергетика, так і металургія, які є основними джерелами забруднення. Вищенаведені фактори, без сумніву, свідчать про необхідність проведення таких досліджень, а представлена робота є прикладом осмисленого наукового пошуку шляхів вирішення актуальних проблем.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту. Дисертаційна робота **Звягіна Є. М.** викладена на 173 сторінках і має традиційну структуру, що складається зі вступу, п’яти розділів, висновків, переліку використаних першоджерел (214 найменувань) та 2 додатків, містить 65 схем, 9 рисунків та 13 таблиць.

У **першому розділі** дисертації, який присвячений аналізу наукової літератури за тематикою дослідження, вдало поєднано і систематизовано дані про сучасний стан забруднення довкілля іонами важких металів та небезпечні наслідки їх дії на живі організми, що є мотивацією для проведення досліджень, та наявні синтетичні методи для одержання гетероциклів, зокрема піридо[2,3-*d*]піримідинового, 1,2,3-триазольного, 1,2,4-триазольного та тетразольного рядів, що володіють потенціалом для

комплексування іонів згаданих металів. Таким чином, огляд має аналітичний характер, дозволяє автору обґрунтувати мету роботи та вибір методів дослідження.

У **другому розділі** представлено результати роботи дисертанта над оптимізацією умов і введенням нових реагентів у трикомпонентну реакцію Ганча для анелювання піридинового кільця до похідних піримідинового ряду (2,6-діаміноурацилу, 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону) взаємодією з ароматичними альдегідами та 1,3-дикетонами. Таким чином одержано сполуки, похідні піридо[2,3-*d*]піримідинів, які придатні для подальшого створення сорбентів. Важливо відмітити, що оптимізація умов реакції проводилася, враховуючи всі фактори, які впливають на її перебіг: стехіометрію, тривалість, температуру, розчинник, наявність та кількість каталізатора. Важливим досягнення є те, що знайдено умови реакції, які дозволяють використовувати як розчинник воду, що відповідає принципам «зеленої» хімії.

У **третьому розділі** описано синтез сполук, що є комплексонами, які містять поліазольні фрагменти, скомбіновані з каскадів піридинового, піримідинового, 1,2,3- та 1,2,4-триазольних і тетразольного циклів. Зокрема, вартий уваги синтез 1-(3-(1-заміщеного-1,2,3-триазол-4-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)тетразолу, адже даний каркас цікавий не лише із синтетичної та практичної сторони, а також і аналітичної. На 10 атомів азоту припадає лише 5 атомів вуглецю і 3 водню, що значно ускладнює його беззаперечну ідентифікацію лише методами одновимірної ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії. Схема синтезу такого каркасу включає три ключові стадії: формування триазольного кільця в умовах «клік»-реакції, трансформацію карбоксильної групи в аміно-1,2,4-триазольний фрагмент та подальше формування тетразолу на основі аміногрупи за методом, широко дослідженим професором Гапотніком П.Н. Більше того, схему реалізовано на твердій матриці, що значно розширює можливості подальшого використання, зокрема для створення компонентів фільтраційних систем. Далі у розділі описано застосування широкого кола низькоосновних гетероциклічних амінів у трикомпонентній реакції синтезу тетразолів, що раніше не досліджувалися. На завершення розділу обговорено також синтез сорбентів на основі азометинів саліцилового альдегіду, однак, на мою думку, одержання деяких азометинів не має прямого відношення до основної тематики дослідження, і цей матеріал можна було й не включати у дисертацію, тим більше, що в роботі представлено значну кількість дуже цікавих і перспективних поліазотистих гетероциклічних комплексонів. Хоча можна зрозуміти бажання автора включити всі одержані результати у дисертацію.

У **четвертому розділі** описано сорбційні характеристики одержаних комплексонів відносно іонів важких металів, що є підтвердженням практичної скерованості роботи. Виміряно ступені вилучення іонів Cu(II), Pb(II), Cd(II), Sr(II) та Eu(III) і вивчено зміну сорбційної здатності комплексонів у часі. Слід зауважити, що саме в цьому розділі порівняння полінітрогеновмісних гетероциклічних комплексонів з більш класичними азометиновими похідними, згаданими у третьому розділі, є доречнішим, оскільки показує переваги саме поліазотистих сполук.

У п'ятому розділі описані методики експериментальних досліджень та фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук, що забезпечують достовірність положень і висновків, сформульованих у розділах 2-4 дисертації.

Автореферат та опубліковані праці (одна з яких оглядова) у повному об'ємі охоплюють змістовну частину дисертаційної роботи. Варто зауважити, що нумерація сполук в авторефераті відрізняється від наведеної у дисертації, що в певній мірі ускладнює пошук відповідних сполук.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. Отримані здобувачем результати, наведені у анотації, вступній частині та висновках дисертації, відповідають критеріям новизни в області органічної хімії. Наукова новизна дослідження базується на фундаментальних результатах, отриманих при розробці зручних синтетичних методик, що задовільняють вимоги «клік»-хімії і були застосовані у дизайні та синтезі практично корисних матеріалів. Найвагомими результатами дисертанта є:

- розроблення «зеленої» методики на основі трикомпонентної реакції Ганча, продуктивність якої засвідчено застосуванням низки похідних амінопіримідину, 1,3-дикетонів та ароматичних альдегідів, та синтез нових похідних піридо[2,3-*d*]піримідинів та піримідино[4,5-*b*]хінолінів;
- здійснення дизайну та синтезу дуже перспективного для комплексоутворення поліазотистого гетероциклічного каркасу, що містить каскад з 1,2,3- та 1,2,4-триазольних і тетразольного циклів;
- застосування розроблених синтетичних підходів для іммобілізації поліазотистих комплексоутворюючих фрагментів на твердій матриці – смолі Мерифілда;
- дослідження сорбційних властивостей одержаних матеріалів: визначення ступеня вилучення іонів Eu(III), Cu(II), Cd(II), Sr(II) та Pb(II) та зміни сорбційної здатності в часі.

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

Практична цінність роботи. Отримані дисертантом при виконанні роботи результати є важливими як у науковому, так і практичному аспектах. Запропоновані методики значно спрощують синтетичні схеми отримання різноманітних типів практично корисних структур. Заслужують на увагу оптимізовані методи одержання малодосліджених каскадів азинових гетероциклів та модифікації ними смоли Мерифілда. Це дозволило створити нові сорбційні матеріали та продемонструвати їх здатність до вилучення іонів важких металів. За результатами роботи був розроблений

лабораторний технологічний регламент №6-16 «Виготовлення матеріалу для вилучення важких металів та радіонуклідів з водних розчинів на основі 2,2'-(((2-гідроксифеніл)метилен)біс(азаніліліден))біс(метаніліліден))дифенілу, закріпленого на носій смоли Мерифільда» від 17.11.2016.

Зауваження та загальна оцінка роботи. Загалом, дисертаційна робота **Звягіна Є. М.** є завершеним науковим дослідженням із вираженим практичним застосуванням, яке позбавлене суттєвих хиб та принципових недоліків. Разом із тим, при детальному ознайомленні із викладеним дисертаційним матеріалом виникла низка зауважень:

1. В огляді літератури доречно було б більше уваги приділити, відокремити і наголосити саме на методах «зеленої» хімії та «клік»-хімії, адже наведені приклади таких перетворень в огляді часто губляться серед різноманіття класичних підходів (особливо для 1,2,4-триазолів і тетразолів). Також, на мою думку, підрозділ 1.1.4 слід було б назвати в стилі попередніх «Методи синтезу піридопиримідинів», що краще передає суть підрозділу, а не «Клік-хімія як загальний підхід для хімічної модифікації молекули».

2. Висновок на стор. 64 про те, що: «Більш високі виходи спостерігаються при використанні альдегідів з електронакцепторними замісниками (–M та –I-ефекти, сполуки **4в,г,і**)» не зовсім вдалий, оскільки низка замісників, зокрема **4к** та **4м**, його спростовують, а невеликий діапазон виходів реакції (50-70%, якщо відкинути крайні значення), скоріше свідчить про те, що методика ефективно працює незалежно від замісника.

3. Оскільки у розділі 3 було одержано такий цікавий каркас, як 1-(3-(1,2,3-триазол-4-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)тетразольний, в якому на 10 атомів азоту припадає лише 5 атомів вуглецю і 3 атоми водню, один з яких є обмінним, очікувалося більшого обговорення методів доведення його будови, як, для прикладу, це показано у розділі 2 для сполук **12**. Крім того, варто зважати і на те, що в описі спектрів ¹H ЯМР спостерігаємо значний розкид значень зсуву тетразольного кільця: 10,06, 11,65 та 10,81 м.ч. для сполуки **16а**, **16б** та **16с** відповідно.

4. Автор доволі обережно ставиться до висунення гіпотез і здійснення спроб пояснити факти виняткової реакційної здатності, зокрема щодо утворення сполук **16** (перетворення аміногрупи в тетразол), які виявилися успішними лише у випадку трьох замісників (бензил-, *n*-хлоробензил, *n*-бромфеніл) і які є сильно віддалені від реакційного центру, можливо варто було би спробувати пояснити це і навіть, якщо гіпотеза не підтвердиться або буде хибною, це все одно є частиною наукового пошуку.

5. Варто було б навести методику, у якій циклоприєднання бензилазиду до нетермінальних ароїлалкінів утворювало суміш регіоізомерів **32** та **32'** у співвідношенні 1:3, яку не вдалося розділити навіть за допомогою колонкової хроматографії та вказати хроматографічну систему, в якій здійснювали спроби розділення. Варто також вказати, чи здійснювали спроби одержати, для прикладу, гідразонові похідні цих ізомерів і розділяти їх. Чи були спроби встановити, якого ізомеру було більше? І якщо за мету було одержати такі ізомерні сполуки, то чи не здійснювали спроб їх синтезу, альтернативними методами, зокрема

трикомпонентними реакціями, що передбачають використання доступних арилацетиленів, ароїлхлоридів (чи їх синтетичних еквівалентів) та азидів, де регіоселективність досягається використанням або каталізатора Cu(I) для генерування проміжних купратів 1,2,3-триазолу, або через адукти Гриньяра – 1,5-дизаміщені-1,2,3-триазолілмагнійгалогеніди, які в подальшому захоплюються електрофілом?

6. Є зауваження до висновків, які автор робить до розділів 1-4. На мою думку, висновки є занадто розширеними та більше схожі на короткі анотації до розділів, у яких навіть наведені посилання на літературні джерела. Можливо слід було б відобразити лише найважливіші ідеї та рішення, що забезпечують досягнення основної мети роботи.

7. У роботі є низка калькованих або невдалих термінів, таких як: «скринінг умов реакції», «спорідненість до алкілюючих агентів», «спорідненість до іонів металів», «зшивка полімерів», «скавенджінг», «молекули-складові контрастів», «неслабкі NH-кислоти», «термічно стабільні азоли» «каплінг нітрилу та імідаміду (в значенні амідину)». Вживаються умовні позначення MB або MW замість введеного самим автором скорочення MX, прізвище Мерифілд слід писати з однією літерою «р», є помилки комп'ютерного набору.

Висновок про відповідність дисертації умовам положення.

Зазначені зауваження не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому. Вважаю, що за актуальністю та новизною отриманих результатів, їх практичним значенням дисертаційна робота **Звягіна Євгена Миколайовича «Синтез полінітрогеновмісних гетероциклічних комплексонів з використанням методів клік-хімії»** повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, викладених у «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року та № 567 від 27 липня 2016 року) та регламентуючим документам МОН України, а її автор **Звягін Є. М.** заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – «органічна хімія».

Офіційний опонент
Провідний науковий співробітник
кафедри органічної хімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка,
доктор хімічних наук, старший дослідник

Підпис Н.Т. Походила засвідчую:
Вчений секретар Львівського національного
університету імені Івана Франка, доцент


Н.Т. Походило

О.С. Грабовецька