



## Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**Ткаченко Ігора Вікторовича**

«АМІДОКИСЛОТИ ТА ІМІДИ РЯДУ НОРБОРНЕНО В СИНТЕЗІ НОВИХ  
ГЕТЕРОПОЛІЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК»,

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

### **1 Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки**

Каркасні сполуки завжди привертали до себе особливу увагу, у зв'язку з різноманітною їх представленістю серед природних речовин, а також широким спектром корисних властивостей, які знайшли своє застосування в медичній, фармацевтичній та органічній хімії.

Дисертаційна робота Ткаченка І.В. присвячена розробці методів синтезу нових гетероциклічних сполук норборненового ряду – перспективних будівельних блоків для органічної та медичної хімії, оптимізації відомих лікарських препаратів. Крім того, конформаційна жорсткість такого типу сполук забезпечує певне просторове розташування наявних у молекулі функціональних груп, що дозволяє детально дослідити зв'язок «структура-активність». У зв'язку з цим, важливість та актуальність теми як теоретичної, так і практичної сторони не визиває сумнівів.

Мета та завдання роботи сформульовані чітко.

Положення та висновки, що сформульовані у дисертації, є науково обґрунтованими, достовірність одержаних результатів підтверджено сучасними методами досліджень та хімічними підходами, зокремі зустрічним синтезом.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара в рамках наукових тем кафедри («Карбо- та гетероциклічні сполуки. Будова та реакційна здатність», затвердженої Головним управлінням науки Міністерства освіти та науки України 01.01.2004 р. № ДР 0104U000476, «Аліциклічні та гетероциклічні оксиген- та нітрогенвмісні сполуки. Синтез, структура, реакційна здатність», затвердженої Головним управлінням науки Міністерства освіти та науки України 01.01.2007 р. № ДР 0107U000533).

### **2 Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту**

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, літературного огляду (розділ 1), основної частини, де викладені результати досліджень та їх обговорення (розділи 2-4), експериментальної частини (розділ 5), де наведені синтетичні методики та фізичні характеристики отриманих сполук і списку

використаних джерел (147 найменувань). Повний обсяг дисертації - 166 сторінок, 16 рисунків, 26 таблиць та додатку.

У **першому розділі**, що є оглядом літератури, обговорено основні методи синтезу та хімічні властивості каркасних імідів. Наведено літературні дані щодо біологічної активності каркасних амідів. Висновки цього огляду обґрунтовують доцільність даного дослідження. На основі систематизованих даних автором дисертації вибрані об'єкти для дослідження. Після прочитання цього розділу стає зрозумілою актуальність та новизна дисертації.

У **другому розділі** розглянуто відновлення імідів та епоксіімідів ряду норборнена борогідридом натрію. Автору вдалося у випадку імідів провести хемоселективне відновлення однієї з карбонільних груп з утворенням ендогідроксипохідних. Слід відмітити, що для відновлення карбонільної групи епоксіімідів автор випробував декілька методик, при цьому йому вдалося знайти оптимальну препаративну методику відновлення епоксіімідів, з утворенням тетрациклічних гідроксипіролідонів. В ході дослідження після відновлення *N-para*-бромфеніл- та *N*-феніл-епоксіімідів борогідридом натрію в тетрагідрофурані та присутності метанолу дисертантом були виділені трициклічні похідні піролідону. Структури останніх були однозначно доведені за допомогою даних рентгено-структурного дослідження. Автор спробував пояснити механізм утворення подібних продуктів, але нажаль підібрати умови ціленаправленого синтезу трициклічних каркасів не зміг, що безумовно дуже цікаво і потребує подальшого розвитку.

У **третьому розділі** розглядається взаємодія імідів, епоксіімідів і азиридиноїмідів норборнена з *C*- та *N*-магній органічними та літій- органічними сполуками. Автором отримані та охарактеризовані продукти приєднання реактивів Грін'єра та Йоцича по карбонільній групі імідного фрагменту, а у випадку використання *N*-магній органічних сполук – продукти подальшого перетворення, а саме розкриття циклу, і утворення відповідних діамідів. Встановлено, що у випадку взаємодії епоксі- та азиридиноїмідів з *C*-магній органічними сполуками процес супроводжується внутрішньомолекулярною циклізацією, з утворенням тетрациклічних каркасів. При цьому *N*-магній броміди реагують з епоксіімідами норборнену утворюючи трициклічні похідні амідопіролідону. Автором знайдено оптимальне співвідношення реагентів та підібрані оптимальні умови проведення реакцій, запропоновано можливий механізм взаємодії. Обробка вихідного епоксіімиду феніллітієм привела до виділення тетрациклічних каркасів, але з набагато меншим виходом. Також дисертантом в третьому розділі розглянуто взаємодію амідокислот з арилсульфонілазидами. Цікавим виявився факт виділення цвіттер-йонного продукту, в літературі до цього часу такі продукти розглядалися лише як можливі інтермедіати. Цей результат є перспективним для подальшого розвитку, можливо, більш детального дослідження електронного та просторового впливу замісників як біля атому Нітрогену амідної групи, так і замісників в ароматичному кільці.

**Четвертий розділ** присвячено розгляду хімічних властивостей отриманих каркасних ендо-гідроксипіролідонів. Виявлено перегрупування 5-ендо-похідних гідроксипіролідонів в 5-екзо-заміщені норборненові каркаси під дією сильних кислот Льюїса, трифтороцтової кислоти або гідриду натрію. Оптимізовано умови проведення перетворення, а також запропоновано його можливий механізм. Продемонстровано внутрішньомолекулярну йод-циклізацію ендо-гідроксилактонів, з утворенням тетрациклічного йод-похідного. Автором було проведено також ряд реакцій по окисненню подвійного зв'язку гідроксипіролідонових похідних, з отриманням раніше невідомих епоксипохідних норборнену, які містять екзо-гідроксигрупу в 5 положенні.

**П'ятий розділ** дисертації є експериментальною частиною, в якій наведено методи синтезу, фізико-хімічні характеристики та спектральні дані усіх нових сполук, що описані у роботі.

### **3 Наукова новизна дослідження та отримання результатів**

Встановлено залежність перебігу реакції відновлення імідного фрагменту епоксимиідів норборненового ряду борогідридом натрію від умов проведення реакції та типу замісника біля атому Нітрогену імідного циклу. Розроблені умови для ціленаправленого синтезу тетрациклічних норборненових похідних.

Автором доведено, що продуктами взаємодії імідів ряду норборнену з N-магнійбромідами піперидину і морфоліну є відповідні діаміди ряду норборнену, в той час як з реактивами Грін'єра та фенілацетиленмагнійбромідом утворюються відповідні гідроксилактони (4,5-заміщені 5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-3-они).

Показано, що реакції епоксимиідів з C-магнійорганічними сполуками та феніллітієм приводять до утворення тетрациклічних продуктів гетероциклізації (6-заміщених 9-гідрокси-7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0<sup>2,6</sup>,10]ундекан-4-онів), в той час як при їх взаємодії з N-магнійбромідами утворюються трициклічні амідолактони (4-заміщені 2-гідрокси-9-карбамоїл-4-азатрицикло[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-5-они).

Автором встановлено, що під дією сильних кислот Льюїса, трифтороцтової кислоти та гідриду натрію на ендо-гідроксилактони відбувається внутрішньомолекулярне перегрупування з оберненням конфігурації.

### **4 Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і припущень не викликають сумнівів, вони є науково обґрунтованими та базуються на одержаних експериментальних даних. Всі дослідження виконані на високому науковому та синтетичному рівні, з використанням сучасних методів фізико-хімічних досліджень – спектроскопія ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ІЧ-

спектроскопія, мас-спектрометрія, газорідина, тонкошарова та колонкова хроматографія, рентгеноструктурний та елементний аналіз.

## **5 Повнота висвітлення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.**

Основні результати досліджень опубліковані в 5 статтях у фахових журналах, із них дві в журналах, які входять до наукометричних баз даних, також отримано патент на корисну модель. Результати роботи були представлені на 8 міжнародних та національних конференціях.

Автореферат дисертації є достатньо інформативним щодо напрямку, об'єму та результатам проведеної роботи. Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації.

## **6 Практичне значення одержаних результатів**

Автором розроблено та оптимізовано ряд методик синтезу ряду нових гетероциклічних похідних норборненового ряду: 4-алкіл(арил)-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-3,5-діонів, 4-алкіл(арил)-9-окса-4-азатрицикло-[5.3.1.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]ундекан-3,5-діонів, 9-(4-метилфенілсульфоніл)-4-алкіл-4,9-діазатетрацикло-[5.3.1.0<sup>2,6</sup>]ундекан-3,5-діонів, 4-Бензил-4-азатрицикло-[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ена-3,5-діону, 9-гідрокси-5-феніл-7-окса-5-азатетрацикло-[6.3.0.0<sup>2,6</sup>]ундекан-4-ону, 5-бензил-6-етил-7-окса-5-азатетрацикло-[6.3.0.0<sup>2,6</sup>]ундекан-4,9-діону, 5-бензил-7-окса-5-азатетрацикло-[6.3.0.0<sup>2,6</sup>]ундекан-4,9-діону, 5-гідрокси-4-метил-5-феніл-4-азатрицикло-[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-3-ону, 5-ендо-гідрокси-4-алкіл(арил)-5-(2-фенілетиніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-3-онів, N-алкіл(арил)-3-[(піперидин-1-іл)карбоніл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксамідів, 6-алкіл-9-гідрокси-5-алкіл-7-окса-5-азатетрацикло [6.3.0.0<sup>2,6</sup>]ундекан-4-онів, 6-феніл-9-гідрокси-5-метил-7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0<sup>2,6</sup>]ундекан-4-ону, 2-гідрокси-9-[(піперидин-1-іл)карбоніл]-4-(ізо-пропіл)-4-азатрицикло-[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-5-ону, 5-екзо-гідрокси-4-бензил-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-3,5-діону, 4-бензил-5-екзо-метокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-3-ону, 4-бензил-5-екзо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]дец-8-ен-3-ону, N-бензил-3-(дифенілметил)-біцикло-[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксаміду, 5-(бензил)-9-екзо-йод-7-окса-5-азатетрацикло-[6.3.0.0<sup>2,6</sup>]ундекан-4-ону.

Отримано патент України на корисну модель «Спосіб синтезу N-заміщених екзо-2-гідрокси-ендо-9-(циклоалкіламінокарбоніл)-4-азатрицикло-[4.2.1.0<sup>3,7</sup>]нонан-5-онів».

## **7 Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Запропоновані дисертантом синтетичні підходи до синтезу гетерополіциклічних похідних норборненового ряду становлять практичну цінність зокрема для фахівців, які займаються пошуком і розробкою нових лікарських препаратів або агрохімічних засобів.

**8 Зауваження та загальна оцінка дисертації.** Оцінюючи дисертаційну роботу Ткаченко Ігора Вікторовича в цілому, слід зазначити, що вона виконана на високому експериментальному рівні, автор продемонстрував добре володіння різними синтетичними та аналітичними методами, отримав низку нових органічних сполук, встановив закономірності їх утворення, дослідив деякі їх хімічні перетворення та запропонував можливі схеми механізмів, тому вважаю, що дисертація є завершеним науковим дослідженням, яке позбавлене принципових хиб та недоліків, тому загальна оцінка роботи є **позитивною**.

Разом з тим слід висловити деякі зауваження.

- Відсутній список скорочень, незважаючи, що в дисертації використовуються загальноприйняті скорочення він був би доречним.
- На стор. 67 речення розірване схемою та продовжено з абзацним відступом.
- Не вказана нумерація атомів структури (стор. 71, сполука 3.2) при поясненні її ЯМР спектру.
- В табл. 3.3 (стор. 79) примітка біля температури плавлення, що вказує на розкладення речовини написано як «розл.» замість загальноприйнятого в українській мові – «розкл.».
- Помилково хімічний елемент «Оксиген» названо «Киснем» (стара назва) в дисертації на стор. 88 та в авторефераті на стор. 5 і 10.
- Замість «діамід» потрібно писати «діамід» (стор.8 автореферату), «диетиламідокислота» – «діетиламідокислота» (стор. 9 автореферату).
- Стор. 95 – тривіальна назва сполуки в схемі записана англійською – «acetone» замість «ацетон», це не є загальноприйнятим скороченням, тому вказувати назву англійською недоречно.
- Стор. 106 – на рис. 3.6-3.7 дуже погано видно стрілки, якими позначено спіні-спінові взаємодії.
- В додатку на ІЧ-спектрі (рис. А2.8) не видно шкали.
- В додатку для всіх спектрів ЯМР на шкалі хімічних зсувів мільйона частка повинна мати скорочення «м.ч.», а не «м.д.».
- Для визначення молекулярних іонів в мас-спектрах, наведених в додатках, було б бажано навести молекулярні маси.

Побажання в подальшому дослідженні за допомогою програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) або QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) визначити біологічну активність синтезованих сполук. Серед них можуть бути сполуки с дуже високою активністю.

## **9 Висновок про відповідність дисертації вимогам**

На підставі вище викладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота **Ткаченко Ігора Вікторовича «Амідокислоти та іміди ряду**

норборнена в синтезі нових гетерополіциклічних сполук» за актуальністю, теоретичною і практичною значимістю, науковою новизною, кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам п. 9, 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, щодо кандидатських дисертацій, а її автор, **Ткаченко Ігор Вікторович**, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри хімії та охорони праці  
Донбаської державної машинобудівної академії  
МОН України, кандидат хімічних наук, професор

А.П.Авдеєнко

Підпис професора Авдеєнка А.П. засвідчую:

д.т.н., професор, ректор Донбаської  
державної машинобудівної академії



В.Д.Ковальов