

ВІДГУК

Офіційного опонента на дисертаційну роботу

Гайдаржи Івана Івановича

«Синтез і властивості аліфатичних перфтороалкоксіалкіламінів та перфтороалкоксибензойних кислот»,
що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність та наукова новизна роботи.

Модифіковані фтороалкілвмісними групами аналоги природних сполук, таки як аміни, спирти, карбонові кислоти, амінокислоти, гетероцикли тощо, часто мають високу біологічну активність, завдяки зростанню метаболічної стабільності та ліпофільноті фторованих молекул. Тому останні десятиліття здійснюється активний пошук нових реакцій і реагентів для розширення арсеналу методів фтороорганічного синтезу, розробляються нові методи синтезу фторовмісних аналогів сполук з високою фізіологічною активністю на основі доступних і зручних реагентів.

На кафедрі органічних і фармацевтичних технологій Державного університету «Одеська політехніка» вже багато років ведуться дослідження по синтезу і використанню нових фтороорганічних сполук. Дуже плідним виявився напрямок з вивчення реакцій тетрафторориду сірки з спиртами, карбонільними сполуками та карбоновими кислотами, що дозволило отримати цікаві і багатогранні фторовмісні речовини. Цей напрямок було ініційовано і вивчено професором Ягупольським Л.М., професором Алексєєвою Л.А., професором Куншенко Б.В. тощо. Тому, дисертаційна робота Гайдаржи Івана Івановича, що природно випливає з попередніх досліджень з хімії фторовмісних сполук, безсумнівно, актуальна і є логічним продовженням попередніх досліджень в області хімії тетрафторориду сірки для синтезу нових поліфтороалкілвмісних амінів та кислот.

Мета роботи.

Задачі дослідження та мету сформульовано чітко і конкретно. Це розробка методів синтезу перфтороалкоксивмісних аліфатичних амінів та бензойних кислот, а також дослідження шляхів їх практичного використання.

Загальна оцінка роботи.

Дисертація Гайдаржи І. І. має «klassичну» побудову – вона складається зі вступу, п'яти розділів: перший з яких є оглядом літератури, другий, третій і четвертий – містять основні наукові досягнення автора та їх обговорення, п'ятий – експериментальна частина; висновків, списку використаних джерел. Загальний обсяг дисертації досить великий – 166 сторінок. Достатньо великим є також огляд літератури (24 сторінки), який логічно обґруntовує вибір об'єктів дослідження. Усі формальні вимоги та рекомендації МОН України щодо оформлення кандидатських дисертацій витримано.

Дана робота є вагомим внеском у органічну хімію. Розробка зручних препаративних методик синтезу цільових сполук є однією з важливих задач цього розділу науки. Автором була застосована новаторська ідея використовувати тетрафторорид сірки для формування перфтороалкокси груп у структурах первинних та вторинних амінів і бензойних кислот. Були розроблені практичні та ефективні методи синтезу трифторметокси- та пентафтороетокси-вмісних сполук. Автором розроблено новий термостабільний фторуючий реагент – біс-(2-пентафтороетоксіетил)амінотрифторметоксульфуран, здатний трансформувати карбоксильну функцію у трифторметильну групу. Отримані перфтороалкоксивмісні речовини є цінними вихідними сполуками для синтезу широкого спектру сполук з високою потенційною біоактивністю. Автором синтезовано перфтороалкоксивмісні аналоги місцевоанестетиків, таких як анестезин, новокаїн і новокаїнамід, та продемонстровано, що ці сполуки мають високу місцевоанестезуючу активність.

У літературному огляді (перший розділ дисертації) систематизовані літературні дані щодо методів синтезу перфтороалкоксивмісних сполук, які були згруповані в декілька напрямів за типом та положенням фторованого фрагменту. Так більшість методів синтезу перфтороалкоксивмісних сполук описаних у літературі базується на використанні специфічних і труднодоступних реагентах для синтезу, в цілому, трифторометоксивмісних речовин. В той же час пентафтороетоксигрупа менш пошиrena через невелику кількість методів її синтезу, але має перспективу застосування в медичній і агрономії. На основі цих даних автор чітко та ґрунтовно сформулював мету своєї роботи.

У другому розділі дисертації наведено та обговорено результати роботи автора по синтезу перфтороалкоксивмісних аліфатичних первинних та вторинних амінів. Автор розробив ефективний метод синтезу ω -трифторометокси- і ω -пентафтороетоксивмісних етил та пропіл амінів з використанням відповідних ω -гідроксіалкіламінів з захисною фталімідною групою. Ацилювання спиртової групи COF_2 або TFAA, потім реакція з SF_4 у розчині безводного HF приводить до утворення фталімідів з трифторометокси- або пентафтороетокси групами, з яких обробкою гідразингідратом утворюються відповідні вільні аміни. Автор знайшов два нових підходи до синтезу перфтороалкоксивмісних аліфатичних вторинних амінів дією SF_4 у розчині безводного HF на *N*-феніл- або *N*-трифтороацетилетаноламінів з 2-фторокарбонатним або 2-трифтороацетатним фрагментами. Реакція SF_4 з біс-(2-пентафтороетоксигрупами)аміном дає новий термоустійкий деоксифторуючий реагент, який можна застосовувати навіть для перетворення карбоксильної групи на трифторометильну при 130-150 °C.

У третьому розділі дисертації наведено та обговорено результати роботи автора по синтезу ряду моно- і біс-пентафтороетоксивмісних бензойних кислот, які були отримані дією SF_4 у розчині безводного HF на

трифтороацильовані естери моно- та дигідроксилвмісних ароматичних кислот. Автор оптимізував умови реакції і отримав цільові естери з високими выходами, за винятком 2-заміщених естерів через осмоління. Для синтезу 2-пентафтороетоксивмісних бензойних кислот автор розробив оригінальний метод з використанням 2-бромозаміщених фенолу, резорцину або гідрохіону у якості вихідних речовин, з наступними трифтороцетилюванням, дією SF_4 та карбоксилюванням відповідних реактивів Гріньяра.

У четвертому розділі дисертації наведено та обговорено результати роботи автора по синтезу фторованих аналогів місцевоанестетиків, таких як анестезин, новокаїн і новокаїнамід на основі моно- і біспентафтороетоксивмісних бензойних кислот. Досить стандартними підходами було отримано ряди етилових естерів та амідів з пентафтороетоксигрупою замість аміногрупи в бензеновому ядрі. Автором було проведено попередню оцінку місцевоанестезуючої активності синтезованих сполук у порівнянні з анестезином і новокаїном. Було знайдено, що пентафтороетоксивмісні етилові естери в 2-3 рази ефективніше ніж анестезин, а пентафтороетоксивмісні аналоги новокаїну і новокаїнаміду в 2-3 рази ефективніше ніж новокаїн.

П'ятий розділ дисертації є експериментальною частиною, у якому детально і ретельно наведено методики синтезу, спектральні та фізичні характеристики всіх речовин згаданих в дисертації.

Опубліковані автором результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи. Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Достовірність результатів та висновків.

Висновки та положення дисертаційної роботи Гайдаржи І. І. базуються на використанні сучасних методів аналізу та встановлення будови органічних

сполук – елементного аналізу, одновимірної ЯМР спектроскопії на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , мас-спектрометрії. Індивідуальність і чистота синтезованих сполук була доведена також хроматографічними методами.

Таким чином, наукові результати та висновки, які наведено в дисертації, сумнівів у достовірності не викликають.

Усе вищесказане дозволяє стверджувати, що дисертаційна робота Гайдаржи І. І. є високоякісним, завершеним науковим дослідженням. Результати роботи, без сумніву, становлять цінність для синтетичної органічної хімії і можуть бути використані іншими вченими при дослідженні подібних об'єктів.

Робота оформлена добре, формули речовин та схеми хімічних реакцій зображені ретельно. Поодинокі описки не псують цього враження.

Разом з тим, при детальному аналізі дисертації та автореферату виникли зауваження та побажання, а саме:

- у літературному огляді дисертації на сторінці 26 розділ 1.1.3 має називу: «Нуклеофільне введення трифторметильної групи», яка потребує уточнювання – куди вводиться CF_3 група, і, як можливий варіант, пропоную називу: «Нуклеофільне введення трифторметильної групи до атому кисню»;
- в дисертації і авторефераті багаторазово вжито такий термін – «електрофільність зв'язку», який не є досить загальноприйнятим і фактично маскує рушійну силу хімічних перетворень;
- при з'ясуванні утворення фторобенzenу, в дисертації на сторінці 51 і авторефераті на сторінці 8 є таке речення: «Відсутність аналогічної реакції для зняття фталімідної групи, вірогідно, зумовлена її меншою електроноакцепторною здатністю порівняно з протонованою третинною фенілдіалкіламіногрупою.». З хімічної точки зору, некоректно порівнювати або шукати аналогію між розривом C–N зв'язку (між ароматичним кільцем і

атомом азоту) і розривом двох C(O)–N зв'язків (у фталімідному циклі). Тому, вилучення цього речення з тексту тільки б покращило зміст роботи.

Але ці зауваження не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи, яка є цілеспрямованим фундаментальним дослідженням.

Вважаю, що робота Гайдаржи Івана Івановича «Синтез і властивості аліфатичних перфтороалкоксіалкіламінів та перфтороалкоксибензойних кислот» є закінченою науково дослідною роботою.

За актуальністю, обсягом виконаного дослідження, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів Кандидатська дисертація Гайдаржи Івана Івановича відповідає вимогам пунктів 9,11,12,13 "Порядку присудження наукових ступенів" затвердженого постановою КМУ №567 від 24.07.2013 р. (зі змінами внесеними згідно з Постановою КМУ №656 від 19.08.2015 р., №1159 від 30.12.2105 р. №567 від 27.07.2016 р., №943 від 20.11.2019 р., №607 від 15.07.2020 р. і №1369 від 30.03.2021 р.)

Автор роботи Гайдаржи Іван Іванович є висококваліфікованим науковим працівником і заслуговує присудження наукового ступеня – кандидат хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
Завідувач відділу Тонкого органічного синтезу
Інституту біоорганічної хімії та
нафтохімії НАН України
старший науковий співробітник
кандидат хімічних наук



Герус І.І.

