

## ВІДГУК

офіційного опонента **Походила Назарія Тарасовича**  
на дисертаційну роботу **Волощука Володимира Валентиновича**  
**“Функціоналізовані 6-азаїндолі”**,  
подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
за спеціальністю 102 «Хімія»

**Актуальність вибраної теми.** Дослідження азаїндолів (піролопіридинів) набули значної актуальності за останні три десятиліття, зокрема через їхній структурний зв'язок із природнім індольним фрагментом, що широко використовується в ліках та при їх розробці. Біоізостерне заміщення індолу піролопіридиновими фрагментом в деяких випадках значно покращувало фармакологічні характеристики препарату і збільшувало ефективність. Крім того, слід згадати що ядро 6-азаїндолу входить до складу низки природніх алкалоїдів та новостворених кандидатів у лікарські засоби із антимікробною, протизапальною та протираковою активністю. Як наслідок, функціоналізовані азаїндолі стали надзвичайно актуальними в таких наукових областях, як: відкриття ліків, хімія природніх сполук, фотохімія тощо. Це спонукало значне зростання різноманітних підходів до синтезу азаїндолів, що відображено, зокрема, і в низці свіжих оглядів.

**Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту.** Дисертаційна робота **Волощука В. В.** викладена на 118 сторінках машинописного тексту та складається із анотації, вступу, літературного огляду (розділ 1), обговорення отриманих результатів (розділ 2), експериментальної частини (розділ 3), висновків та списку використаних джерел (95 найменування). Робота містить 67 схем, 1 таблицю та 11 рисунків.

У **першому розділі** дисертації, який присвячений аналізу наукової літератури за тематикою дослідження, систематизовано дані стосовно новітніх та актуальних методів синтезу 6-азаїндолів та їх конденсованих похідних. Добре відображено та акцентовано на перевагах і недоліках методів. Показано застосування таких похідних, зокрема їх біологічні властивості. Загалом, огляд має аналітичний характер та дозволяє автору обґрунтувати мету роботи і вибір методів дослідження.

У **другому розділі** представлено результати роботи дисертанта щодо синтезу 2,2,2-трифлуоро-1- $\{2$ -(трифлуорометил)-1Нпіроло[2,3-с]піридин-3-іл $\}$ етанонів та 6-азаїндол-3-карбальдегідів, їх структурної функціоналізації. Дуже важливо відмітити комплексність дослідження, проведення оптимізаційних досліджень та апробації широкого кола замісників, які мали безпосередній вплив на перебіг досліджуваних методів.

У **третьому розділі** ретельно описані методики експериментальних досліджень та фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук, що забезпечують достовірність положень і висновків, сформованих у дисертації.

**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 розробленні нових шляхів синтезу функціоналізованих 6-азаіндолів та зручних синтетичних методик їх одержання. Зокрема, під час виконання роботи всебічно вивчено реакції [4+1]-циклізації амінометилпіридинів та їх близьких азинових аналогів із трифлуороцтовим ангідридом та реагентом Вільсмаєра-Хаака. Виявлено закономірності впливу положення замісників у піридиновому циклі на перебіг реакції [4+1]-циклізації та з'ясовано, що 2(6)-заміщені 3-амінопіридини утворюють N-трифлуороацильовані похідні та N'-(4-метилпіридин-3-іл)-N,N-диметилформімідати. Досліджено реакції 3-аміно-4-метилпіридину з іншими електрофільними агентами та показано варіативність запропонованого методу. Одержано нові 2,2,2-трифлуоро-1-{2-(трифлуорометил)-1H-піроло[2,3-с]піридин-3-іл}етанони та вивчено їх хімічні властивості. Встановлено цікаві структурні особливості одержаних сполук та досліджено вплив чинників, що визначають реакційну здатність таких похідних. Вивчено підходи до синтезу 6-азаіндол-3-карбальдегідів та їх подальшої функціоналізації. Розроблено методики селективного окиснення та відновлення 2-(трифлуорометил)- та 3-формілпіроло[2,3-с]піридинів для синтезу 6-азаіндолкарбонових кислот, тетрагідропіроло[2,3-с]піридинів та (піроло[2,3-с]піридин-3-іл)метанолу.

**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 (спектроскопією ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та  $^{19}\text{F}$ , мас-спектрометрією та рентгеноструктурними дослідженнями), а також переконливими хімічними перетвореннями. Наведені схеми реакцій у повній мірі коректні та достовірні.

**Академічна доброчесність.** Порухень академічної доброчесності в представленому тексті дисертації і наукових публікаціях, які висвітлюють основні результати дослідження, не виявлено.

**Практична цінність роботи.** Отримані дисертантом при виконанні роботи результати є практично цінними, оскільки на основі реакції [4+1]-циклізації амінометилпіридинів та їх аналогів запропоновано синтетичні підходи та розроблено методики їх реалізації, що дозволяють у зручний спосіб отримувати функціоналізовані 6-азаіндоли з новими замісниками, що значно збагатило реальний хімічний простір новими сполуками, що можуть бути використані для створення сполук для відкриття ліків.

**Зауваження та загальна оцінка роботи.** Загалом, дисертаційна робота **Волощука В. В.** є цілісним науковим дослідженням високого рівня, про що додатково свідчить і той факт, що за результатами дослідження опубліковано 2 статті у провідних міжнародних фахових журналах. Робота апробована і представлена на 4 провідних міжнародних наукових конференціях. У роботі добре виражено наукову новизну та її практичне спрямування. Виклад роботи позбавлений суттєвих хиб та принципових недоліків, проте при детальному ознайомленні із дисертаційним матеріалом виникло кілька зауважень:

1. У декількох випадках в роботі невдало використано термінологію. Для прикладу, автор стверджує, що ним “розроблено нову методологію синтезу 2,2,2-трифлуоро-1-{2-(трифлуорометил)-1H-піроло[2,3-с]піридин-3-іл}етанонів ...”, хоча, скоріш за все, йдеться про метод. Також автор використовує різні формулювання одного і того самого поняття, як наприклад, “будівельний блок” та “білдинг-блок”.
2. Для покращення сприйняття на деяких схемах варто було прив'язати вихід до замісника або прокоментувати вплив замісників у тексті.
3. Слід було детальніше обговорити та уточнити положення яких саме атомів гідрогену були знайдені із різницевого синтезу Фур'є в структурі **2.2**, та навести відповідні параметри. Крім того, слід зауважити, ця структура на стр. 51 спочатку називається цвітеріонною, а на стр. 55 в тексті та на Схемі 2.4 представлена як таутомер (нейтральна молекула). Також, варто було навести довжини зв'язків у циклах.
4. Чому для автора стало “неочікуваним” утворення напівацеталю **2.6** при перекристалізації гідрату **2.2h** з MeOH (стр. 56), хоча перед тим була обговорена висока електрофільність цього центру? Який механізм цієї реакції розглядався?
5. У реакції 3-аміно-4-метилпіридину **2.4a** та трихлороцтової кислоти не спостерігалось формування пірольного кільця, а реакція зупинялася на продукті трихлорацетилювання **2.19**. Чи здійснювалися спроби подальшої циклізації **2.19** з метою одержання цільового азаіндолу?

**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 **Волощука Володимира Валентиновича “Функціоналізовані 6-азаїндолі”** повністю відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (з наступними змінами) та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, а її автор **Волощук Володимир Валентинович** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент:

Доцент кафедри органічної хімії  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка,  
доктор хімічних наук,  
старший дослідник

Назарій ПОХОДИЛО

Підпис Назарія Походила засвідчую:

Вчений секретар  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка,  
доцент



Ольга ГРАБОВЕЦЬКА