

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Седаша Юрія Володимировича

“БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ 3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ З СН-КИСЛОТАМИ ТА КАРБОНІЛЬНИМИ СПОЛУКАМИ”,

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

Актуальність теми

Дисертаційна робота присвячена вивченню модифікованої багатокомпонентної реакції Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолів як 1,3-бінуклеофілів з різноманітними карбонільними похідними.

Бурхливий прогрес наукових дисциплін, таких як медична та фармацевтична хімія, пов'язаних з розробкою та впровадженням нових лікарських засобів, вимагає швидкого доступу до великого різноманіття синтетично доступних малих органічних молекул для пошуку нових біологічно активних сполук та подальшої розробки нових лікарських засобів. Таким чином створюється запит на швидкі реакції з максимальною ефективністю та селективністю, які забезпечують синтез молекул, якомога більш різноманітних за своєю будовою та геометрією, природою замісників, можливостями подальшої модифікації тощо. Для досягнення цієї мети ідеально підходять багатокомпонентні реакції, у тому числі ті реакції, які запропоновано автором. Вони дозволяють з мінімальними затратами та за короткий час отримувати широкі масиви сполук з різною просторовою будовою та різноманітним замісниками, що можна використовувати для оптимізації зв'язування таких молекул з біологічними мішенями.

Крім того, питання фактору екологічної безпеки у промисловості не втрачає актуальності, а багатокомпонентні однореакторні реакції мають у цьому сенсі суттєву перевагу перед багатостадійними процесами, тим більше що ретельна оптимізація їхніх умов часто дозволяє обрати для їхнього проведення найбільш нешкідливі розчинники. Тому вивчення багатокомпонентних реакцій є дуже актуальною задачею.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є складовою частиною планових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах наступної НДР: «Дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокомпонентних та лінійних реакцій» (2010-2012 рр., № держреєстрації 0110U000487).

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертація викладена на 165 сторінках і складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, переліку літературних джерел (142 найменування) та додатку з переліком публікацій здобувача за темою дисертації. Робота містить 26 рисунків, 25 схем та 14 таблиць.

Перший розділ присвячено аналізу наукової літератури за темою дисертації. Проведено систематизацію відомих даних щодо використання 3-аміно-1,2,4-триазолу у Біджинеллі-подібних конденсаціях з карбонільними сполуками та СН-кислотами. Тандемний характер багатокомпонентних реакцій разом із використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу як 1,3-бінуклеофілу з нееквівалентними реакційними центрами може теоретично приводити до формування як мінімум восьми типів можливих продуктів. Дисертант у цьому розділі показав, що існують дані про одержання п'яти з них, узагальнивши умови утворення для кожного типу продуктів.

У другому розділі описано трикомпонентну реакцію заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолів з саліциловими альдегідами та кетонами.

Дослідження взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів з ацетоном, найпростішим представником кетонів, показало, що у залежності від умов реакції можливе утворення основних продуктів: азометину, що не включає фрагмент ацетону, та двох продуктів трикомпонентної реакції: тетрагідропіримідинів та бензоксадіазоцинів, але регіоселективність взаємодії відрізняється від очікуваної, що описана в літературі. Структури отриманих сполук однозначно підтверджено сукупністю спектральних даних та остаточно доведено на основі результатів РСД.

У третьому розділі подальше дослідження здійснено з використанням ацетооцтового естеру та його похідних у реакціях з 3-аміно-1,2,4-триазолом та ароматичними альдегідами. Реакцією з саліциловим альдегідом у м'яких умовах отримано відповідний тетрагідропіримідин. Автором було виявлено раніше невідомий для таких похідних процес епімеризації цієї сполуки у розчині ДМСО. Для запобігання епімеризації з метою отримання стабільних продуктів у подібній реакції був використаний ацетобутиролактон, що привело до утворення спіропохідної дігідрофуранотриазолопіримідину, стабільної у розчинах ДМСО та із визначеною стереохімією формування тетрагідропіримідинового фрагменту. Цей результат дозволив авторів у подальшому висвітлити механізм вивчених взаємодій.

Саме вивченню механізму трикомпонентної реакції і присвячено четвертий розділ дисертації, де спираючись на дані, отримані у ході свого дослідження, експерименти з моделювання ключової стадії взаємодії азаметинів з енолами, та з використанням літературних даних автор дає обґрунтовану схему формування тетрагідропіримідинового та бензоксадіазоцинового циклів, яка пояснює усі спостережені експериментальні факти.

П'ятий розділ – експериментальна частина – містить детальні методики й характеристики синтезованих сполук, дані ^1H , ^{13}C ЯМР, а також мас-спектрів, рентгеноструктурного та елементного аналізів.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження

Дисертаційна робота має теоретичне та практичне значення в галузі синтетичної органічної хімії та надає платформу для подальшого дослідження реакції Біджинеллі з використанням інших аміноазолів, кетонів або дикарбонільних сполук. У роботі отримано ряди сполук у загальних умовах, що дає можливість використовувати ці перетворення для створення віртуальних баз сполук для прогнозування їхньої біологічної активності за допомогою методів віртуального скринінгу та подальшим цілеспрямованим синтезом обраних продуктів. Запропоновані механізми реакції є суттєвим доробком у сфері гетероциклічної хімії і можуть бути використані для пояснення перебігу інших багатокомпонентних взаємодій з використанням аміноазолів та карбонільних сполук.

Переважає більшість отриманих сполук була синтезована та описана вперше, тому робота має академічне значення. Загалом синтезовано 50 речовин, раніше не описаних в літературі.

Повнота викладу основних результатів дисертації у наукових фахових виданнях

За матеріалами дисертації опубліковано 5 статей у провідних міжнародних виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та Scopus, у тезах 8-х доповідей на наукових конференціях, що свідчить про високий рівень наукових досліджень. Опубліковані результати повністю відображають зміст дисертаційної роботи.

Зауваження та загальна оцінка роботи

У дисертаційній роботі та авторефераті немає суттєвих недоліків, разом з тим є невелике зауваження. В роботі зустрічається декілька друкарських помилок у тексті та у схемах 2.6, 2.7 на сторінках 67 та 69 обидва замісника R^1 , в той час як у саліцилової частині мав бути замісник R^2 .

Щодо питань до дисертації, то вони не є критичними, а виключно викликані інтересом до теми роботи:

1. Чи проводилися автором експерименти з дослідження реакційної здатності бензоксадіазоцинів?
2. Чи можливе розкриття кисневого містку під впливом лугу або кислоти?
3. Формування цього гетероциклу є оборотним процесом?
4. Реакція з ацетоном вивчена на прикладі різних заміщених 3-амінотріазолів, натомість, у реакції з ацетобутиролактоном використовувався лише незаміщений 3-амінотріазол. Чим пояснюється така різниця?
5. Ст. 93 де розглядається механізм, обговорюється ротамери які називають s-trans-4.3 s-cis-4.3 ізомери, так як у даному випадку як намальована структура немає ніякого термодінамічного чи стеричного бар'єру то звідки автор каже про розділення на такі ізомери?

Проте слід зазначити, що це зауваження і поставлені питання не є принциповими та не знижують цінність та значимість виконаної роботи. Всі висновки автора обґрунтовані відповідними результатами, даними сучасного аналізу та фізико-хімічних методів досліджень, достовірні та сумніву не викликають.

Автореферат та публікації за темою дисертаційного дослідження повністю відображають зміст дисертаційної роботи, який цілковито відповідає спеціальності 02.00.03 – органічна хімія.

За актуальністю теми, обсягом виконаних досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів кандидатська дисертація Седаша Юрія Володимировича «Багатокомпонентні реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу з СН-кислотами та карбонільними сполуками» повною мірою відповідає вимогам до кандидатських дисертації, викладених у пунктах 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. та №567 від 27.07.2016 р.), а її автор Седаш Ю. В. безумовно заслуговує присудження йому ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Кандидат хімічних наук,
старший науковий співробітник
відділу №6 хімії біологічно активних речовин
Інституту органічної хімії НАН України

 Борисов О.В.

