ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
СЛИВКИ МИХАЙЛА ВАСИЛЬОВИЧА
на тему: «Стратегія електрофільної гетероциклізації в синтезі конденсованих та функціональних похідних 4,5-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіону», подану на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційну роботу Сливки Михайла Васильовича присвячено вирішенню наукової проблеми регіонаправленого конструювання конденсованих і функціональних похідних 1,2,4-триазол-3-тіону з використанням стратегії електрофільної гетероциклізації. Здобувачем проведено ретельний аналіз існуючих на сьогодні відомостей щодо використання цієї методології у синтезі конденсованих гетероциклів, проаналізовано чинники, які визначають регіо- та стереонаправленість таких процесів. Аналіз даних літератури не викликає сумнівів у глибині вивчення стану проблем у зазначеній області хімії гетероциклічних сполук. І на цьому підґрунті автором слушно обрано напрямок власних досліджень, який є оригінальним, актуальним і дозволив отримати нові результати, важливі як для розвитку теоретичних основ органічної хімії, так і для практичного застосування розроблених методик у синтезі різноманітних гетероциклічних речовин, здатних ефективно хелатувати іони Ni^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Bi^{3+}, а також виявляти фармацевтично значущі види біологічної дії.

Подане М.В. Сливкою дослідження є складовою частиною планових науково-дослідних робіт кафедри органічної хімії Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет», про що свідчить перелік відповідних НДР з номерами держреєстрації, наведений у вступі до дисертації та в авторефераті.

Робота складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, загальних висновків і списку використаних джерел, що містить 545 найменувань, та додатків.

У результаті вирішення поставлених завдань дисертантом дійсно суттєво розвинуті фундаментальні уявлення щодо реакційної здатності 1,2,4-триазол-3-тіонів та їх конденсованих і функціональних похідних, показані нові можливості їх застосування як зручних субстратів у синтезі сполук під потреби медицини і контролю навколишнього середовища. Отже, М.В. Сливкою одержано нові наукові результати, які за своєю сутністю і змістом повністю відповідають кваліфікаційному рівню доктора хімічних наук і спеціальності 02.00.03 – органічна хімія:

- виявлено оптимальні умови взаємодії ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону з такими електрофільними реагентами як бром, йод, йоду (I) бромід, бромідна кислота, гексабромотелуридна кислота, селену (IV) бромід та хлорид, телуру (IV) бромід і хлорид, які дозволяють досягти максимальної регіо-(стерео-)селективності процесу;
- вперше синтезовано 4-алкенілзаміщені 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону та бутенільні, цинамілові й пентенільні тіоетери 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів
- вперше доведено вирішальний вплив природи алкенільного фрагмента та гетероатома, зв'язаного з ненасиченим замісником, на регіо-

направленість електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації;

- вперше синтезовано представники раніше неописаної трициклічної конденсованої системи 2,3,5,6,7,8-гексагідро[1,3]тіазоло-[2',3':3,4]-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину;
- на основі одержаного емпіричного матеріалу та методів комп'ютерного моделювання запропоновано механізми перебігу реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації досліджуваних ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону;
- вперше показано можливість комплексоутворення карбонілзаміщених бістіосечовин, відповідних 5-алкеніламіно-4-карбонілзаміщених-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх конденсованих похідних із йонами Ni^{2+}, Zn^{2+}, Cu^{2+}, Bi^{3+}.

Практичне значення одержаних М.В. Сливкою результатів полягає у розробленні препаративно прийнятних способів одержання нових похідних 4,5-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіону, зокрема, запропоновано і захищено патентом ефективний метод функціоналізації триазольного циклу шляхом селективного розкриття тіазолінієвого кільця у солях тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію при дії нуклеофільних реагентів. З'ясовано оптимальні умови процесу залежно від структури вихідних солей, що, у свою чергу, відкрило шлях до важкодоступних поліфункціональних 1,2,4-триазолів.

Показано можливість впровадження енергозберігаючих технологій, що відповідають вимогам зеленої хімії, для введення селен-, телур-галогенідних фрагментів до складу конденсованих триазолів.

Розроблено інструментальні методики визначення важких металів у природних об'єктах за допомогою триазолілдитіонових кислот.

Скринінгові дослідження *in vitro* функціональних похідних 1,2,4-триазол-3-тіону дозволили виявити сполуки-лідери, які проявляють високу бактерицидну, фунгіцидну, протитуберкульозну активності.

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням адекватних сучасних фізико-хімічних методів доведення будови органічних сполук, таких як ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{79}Se та УФ-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, розрахункові методи моделювання, фармакологічний скринінг *in vitro*. Висновки випливають із змісту дисертації і відповідають поставленим завданням. Наукова значимість одержаних результатів є незаперечною. Дисертантом виконано великий обсяг експериментальної роботи, що дозволило у багатьох випадках суттєво розвинути і поглибити, а іноді й аргументовано спростувати результати опублікованих раніше досліджень інших авторів, зокрема, це стосується даних щодо вирішального впливу трифлуорометильної групи на формування тіазинового циклу в результаті йодування 4-металілового фрагмента у 1,2,4-триазол-3-тіонах.

Головні положення дисертації повністю викладені у фахових виданнях, які відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія. Це 14 наукових статей у фахових журналах, які включені до міжнародних наукометричних баз (у тому числі Scopus), та 21 наукова стаття у фахових журналах України; отримано 3 патенти України на винахід; опубліковано 3 наукові статті у збірнику матеріалів міжнародної наукової конференції. Результати роботи було презентовано на 40 наукових зібраннях як українських, так і міжнародних, починаючи з 2003 року.

Автореферат дисертації є достатньо інформативним, насиченим схемами, що відображають суть синтезу, і повною мірою відповідає змісту роботи.

Зауваження та побажання. Дисертація і автореферат викладені ясно, результати експериментів подані у відповідності до існуючих вимог. Проте після знайомства з роботою виникли наступні запитання та зауваження:

- в огляді літературних джерел: на схемі 1.6 (стор. 20) не зрозуміло, звідки у структурі **18** з'явилася ОН-група; на стор. 53 біциклічні 1,2,4-триазоло[3,4-*b*]- та -[5,1-*b*]триазинон **213** і **214**, відповідно, є сполуками з лінійно поєднаними циклами; на стор. 58 на схемі 2.25 не наведено формулу сполуки **221**; стор. 66, схеми 2.41 і 2.42 тотожні; стор.74, на схемі 2.57 не зрозуміло, звідки у сполуках **319** та **320** з'явилися замісники R^1;
- у спектрі сполуки **108**, на відміну від спектрів ^{1}H ЯМР споріднених тіазинів **110** і **112**, спостерігається зсув сигналу CH_2 групи у слабке поле на 1.5 м.ч. у порівнянні з вихідним тіоетером **28**. З чим це пов'язано? Чи коректне таке віднесення сигналів? І чому у цьому спектрі сигнал метильної групи проявляється як синглет, хоча поряд є метиновий протон?
- на схемі 3.16 помилково повторюються двічі ті ж самі структури тригалогенідів;
- на багатьох зображеннях спектрів ^{1}H ЯМР сигнали виглядають як синглети, а у тексті їх обговорюють як триплети або мультиплети, зокрема, на наведеному на рис. 3.40 спектрі сполуки **138** сигнал NH представлений розширеним синглетом, а у тексті (стор. 136) він визначений як триплет;
- в експериментальній частині (розд. 4) мультиплетність сигналів вказана, але відсутні КССВ для дублетів, триплетів та дублету дублетів;
- систему протонів у сполуках **171-174** (стор. 160) не можна визнати класичною A_2BX_2, бо у структурі відсутній метиновий протон, натомість є дві ізольовані метиленові групи;
- на схемах 3.46 та 3.49 (стор. 192 і 204) не позначено, у яких структурах присутні замісники, наведені у підписах до схем, що суттєво ускладнює аналіз спектрів ЯМР;
- не вказано, який препарат використовували, як референтний, в експериментах з визначення протитуберкульозних властивостей синтезованих сполук;
- у роботі, головним чином у тексті дисертації, є невдалі вирази, на кшталт «механістичні уявлення процесу ЕВЦ», «запропонований механістичний підхід» замість «механізм реакції»; «у ^{1}H ЯМР спектрах солей **123-126** відсутні сигнали в середній області», і певна кількість друкарських помилок, «алкілювання» замість «алкілування», «центру», замість «центра», «протону», замість «протона», «фрагменту», замість «фрагмента», «тіона», замість «тіону», «циннамільні» та «аддукти», замість «цинамільні» і «адукти», «тііраловий цикл», замість «тіїраловий цикл», метиновий протон та ін.

Часто на одній сторінці у поряд розташованих реченнях є одразу дві «версії» одного й того ж слова.

Втім ці недоліки не є суттєвими, оскільки вони не ставлять під сумнів актуальність, новизну дослідження і основні наукові висновки та положення, винесені М.В.Сливкою на захист, та не впливають на високу загальну оцінку роботи.

В цілому, слід визнати, що дисертація Сливки Михайла Васильовича на тему *«Стратегія електрофільної гетероциклізації в синтезі конденсованих та функціональних похідних 4,5-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіону»* за актуальністю обраного напрямку, рівнем визначених завдань, методами їх вирішення, обсягом експериментального матеріалу, новизною, науковим та практичним значенням одержаних результатів та висновків, повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами), а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
доктор хімічних наук, професор,
зав. відділу медичної хімії
Державної установи "Інститут
проблем ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського
НАМН України" (ДУ ІПЕП) В.В. Ліпсон

Підпис В. В. Ліпсон засвідчую:
Вчений секретар
ДУ ІПЕП, д-р мед. наук К.В. Місюра

03.03.2021

Відгук отриманий
спеціалізованою вченою
радою Д 64.051.14
05 березня 2021 року
Учений секретар:
/ О.В. Кириченко /