

ВІДГУК

офіційного опонента **Походила Назарія Тарасовича**
на дисертаційну роботу **Сливки Михайла Васильовича**
**“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

Актуальність вибраної теми. Похідні 1,2,4-триазолів є невичерпним джерелом нових матеріалів із різноманітним функціоналом. Серед них варто відмітити велику кількість сполук широкого спектру біологічної активності. Це, безумовно, активізує як дослідження цього класу сполук, так і розвиток методології їх одержання. Проте, якщо синтетичні підходи до формування 1,2,4-триазольного кільця та одночасного введення замісників у положення 3,4,5 циклу є добре відомими, то подальша функціоналізація та анелювання нових циклів вивчені недостатньо. У зв'язку з цим досліджувана в роботі стратегія електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ), як підхід до анелювання гетероциклу до 1,2,4-триазолу, є унікальною і володіє низкою переваг, до яких слід віднести високі виходи, доступність реагентів, зручність методики, варіативність та низьку енергозатратність. Однак сама стратегія не позбавлена “білих плям” та низки недосліджених аспектів її використання. Спектр проблем, яким присвячена ця дисертаційна робота, зокрема регіо- та стереоселективність ЕВЦ, залежність реакції від реагентів та умов проведення, вивчення механістичних уявлень, проведення досліджень із розширення застосування стратегії для синтезу сполук з цінними властивостями, є надзвичайно актуальною тематикою.

Мета і конкретні завдання дисертаційної роботи сформовані відповідно до актуальності та є науково обґрунтованими. Робота представлена в руслі наукової тематики кафедри органічної хімії Ужгородського національного університету і є складовою держбюджетних тем цієї кафедри.

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 впровадженні стратегії електрофільної гетероциклізації в синтез конденсованих та функціональних похідних 4,5-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіону. Найвагомішими результатами роботи є:

- нові методики взаємодії ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону з електрофільними реагентами, такими як бром, йод, йоду (I) бромід, бромідна кислота, гексабромотелуридна кислота, селену (IV) бромід, селену (IV) хлорид, телуру (IV) бромід, телуру (IV) хлорид, які дозволяють досягти максимальної регіоселективності одержання цільових конденсованих 1,2,4-триазолів;

- розроблений спосіб синтезу раніше неописаних похідних солей 1,2,4-триазоло[5,1-b][1,3]тіазинію, тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію, 1,2,4-триазоло[1,5-a]піримідинію;
- одержані представники раніше неописаної трициклічної конденсованої системи 2,3,5,6,7,8H-1,3-тіазоло-[2',3':3,4][1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідину;
- з'ясований вплив природи реагуючих компонентів, природи розчинника та умов проведення реакції ЕВЦ на селективне анелювання п'яти- чи шестичленного циклу до 1,2,4-триазолу та сформульовані закономірності;
- запропоновані механізми перебігу реакцій ЕВЦ досліджуваних ненасичених похідних 1,2,4-триазолу;
- знайдений ефективний шлях функціоналізації симетричних триазолів за рахунок селективного розкриття анелюваного тіазолінієвого циклу у солях тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію при дії нуклеофільних реагентів, що дозволяє одержувати важкодоступні поліфункціональні 1,2,4-триазоли;
- методологія введення селентригалогенідного й телуртригалогенідного фрагмента до складу тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолів й тіазоло[2,3-c][1,2,4]триазолів.

Ступінь обґрунтованості наукових результатів, положень і висновків, їх достовірність. 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 (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{79}Se ЯМР, УФ та ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, хроматографія, рентгеноструктурний аналіз), а також переконливими хімічними перетвореннями. Окремо варто відзначити застосування у роботі кореляційної спектроскопії (COSY, HSQC, HMBC) та ядерної спектроскопії з ефектом Оверхаузера (NOESY). Наведені схеми реакцій у достатній мірі виважені, коректні та достовірні.

Практична цінність роботи. Отримані результати роботи є важливими як у науковому, так і практичному аспектах. Запропоновані методики в рамках стратегії ЕВЦ значно спрощують синтетичні схеми отримання різноманітних типів практично корисних структур на основі 1,2,4-триазолу. Зокрема, заслуговують на увагу розроблені препаративні методики введення функціональних груп у друге положення 1,2,4-триазольного циклу та введення селено-, телур-галогенідних фрагментів до складу конденсованих триазолів. Крім того, запатентований метод функціоналізації 1,2,4-триазольного циклу дією нуклеофільних реагентів на солі тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолію, що містять в α -положенні галогенометильний фрагмент. Практична цінність окремих синтезованих сполук підтверджена високими результатами оцінки бактеріцидної, протигрибкової та протитуберкульозної активності.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту. Дисертаційна робота **Сливки М.В.** викладена на 432 сторінках, складається зі вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних першоджерел (545 найменувань) та 2 додатків, містить 166 схем реакцій, 117 рисунків та 27 таблиць.

У **першому розділі** дисертації, який присвячений аналізу наукової літератури за тематикою дослідження, проаналізовано 250 наукових робіт і систематизовано дані про використання ЕВЦ у синтезі конденсованих гетероциклів, наголошено на факторах, які визначають напрями перебігу ЕВЦ, розглянуто пропонувані механізми перетворень та сформовано проблематику методології ЕВЦ.

У **другому розділі** задля обґрунтування актуальності застосування стратегії ЕВЦ у синтезі конденсованих та функціональних похідних 4,5-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіону розглянуто наявні підходи (відреферовано 200 робіт) як до аелювання нових циклів до 1,2,4-триазольного кільця, так і формування самого 1,2,4-триазолу. Зокрема, представлено підходи до синтезу похідних тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолу, [1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тіазину, тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу, [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3]тіазину, [1,2,4]триазолотіоазепіну, [1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідину, імідазо[1,2-b][1,2,4]триазолу та імідазо[2,1-с][1,2,4]триазолу. Крім того, зауважено, що багато похідних цих сполук проявляють високу біологічну активність. У висновках зазначено, що згадані методи синтезу конденсованих симетричних триазолів мають синтетичні обмеження і не завжди дозволяють вводити функціональні груп у конденсовані системи, зокрема такі, що містять селен та телур.

Загалом, **перший і другий розділи** дисертації мають аналітичний характер і обґрунтовують мету та завдання дисертаційного дослідження.

У **третьому розділі** представлено результати синтезу вихідних функціональних похідних 1,2,4-триазолу та вивчення їх поведінки в реакціях ЕВЦ для синтезу аелюваних систем. Так, відображено дослідження ЕВЦ ненасичених (алільних, металілових кротонілових, 3-метил-2-бутенільних, цинамілових, 3-бутен-1-ільних, пропаргілових) тіоестерів 3-меркапто-1,2,4-триазолів при дії цілої низки електрофільних реагентів. Показано реакції ЕВЦ 4-алкеніл-5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів та 5-алкеніламіно-1,2,4-триазол-3-тіонів. Описано дослідження впливу природи електрофільного реагенту на регіонаправленість реакцій ЕВЦ. Обговорено деякі хімічні перетворення одержаних конденсованих триазолієвих солей. Представлення результатів хімічних перетворень супроводжено дослідженнями з доведення структури одержаних сполук, зокрема, демонстрацією значної кількості спектральних даних (1D та 2D ЯМР спектрів) та даних рентгеноструктурного аналізу. Крім того, автором здійснено спроби обґрунтувати направленість процесів ЕВЦ квантово-хімічними розрахунками. На завершення розділу висвітлено перспективи практичного використання функціональних та конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону. Зокрема, продемонстровано результати скринінгу бактерицидної й фунгіцидної активності синтезованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, серед яких щонайменше 5 сполук були високоактивними з селективною дією щодо окремих штамів тестованих мікроорганізмів. Вкінці обговорено комплексоутворення бензоїлбістіосечовини з

йонами Zn^{2+} , Ni^{2+} та Cu^{2+} , однак, на мою думку, ці дослідження не мають прямого відношення до основної тематики роботи, і цей матеріал можна було б не включати у дисертацію, тим більше, що робота є об'ємною і містить значну кількість нових даних, що безпосередньо стосуються її мети і завдань.

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

Автореферат та опубліковані праці у повному об'ємі охоплюють змістовну частину дисертаційної роботи.

Зауваження та загальна оцінка роботи. Загалом, дисертаційна робота **Сливки М.В.** є завершеним у межах поставлених завдань фундаментальним науковим дослідженням із вираженим практичним застосуванням, яке позбавлене суттєвих хиб та принципівих недоліків. Разом із тим, при детальному ознайомленні із викладеним дисертаційним матеріалом виникла низка зауважень:

1. У другому розділі при огляді літератури доречно було б акцентувати увагу на недоліках тих методів, які є прямими конкурентами стратегії ЕВЦ у синтезі однотипних конденсованих 1,2,4-триазолових систем.

2. Квантово-хімічні розрахунки, що виконує автор для пояснення направленості ЕВЦ 3-(алкенілтіо)-1,2,4-триазолів (розділ 3.2), є дещо спрощеними, оскільки не враховують усіх інтермедіатів, представлених на схемі 3.8, а також не наведені для інших, крім бром, електрофільних частинок.

3. На мою думку, використання коефіцієнта регіоселективності (стр. 95) є недоцільним та некоректним, адже величина інтенсивності сигналу в спектрах ЯМР є відносною і в роботі не є нормалізованою. Чи не простіше було б користуватися співвідношенням інтенсивностей, що відображає мольні співвідношення? Яку фізичну суть відображає різниця коефіцієнтів регіоселективності в 11 одиниць у випадку паранітрофенільного та бензильного замісників?

4. Автор знаходить багато цікавих фактів, які, на жаль, не коментує з точки зору їх хімізму. Для прикладу, при йодуванні тіоетерів **17-19** (схема 3.11) спостерігалось одночасне збільшення селективності та зменшення часу реакції при зміні розчинника з етанолу на оцтову кислоту. Доречно було б представити позицію автора стосовно цього.

5. У роботі використано беззаперечні методи доведення структури, такі як спектри 2D ЯМР і рентгеноструктурний аналіз, проте в деяких місцях роботи та у висновку 5 автор опирається на ^{13}C ЯМР спектроскопію, зокрема на сигнали карбонів триазольного фрагмента як «надійний доказ» будови, хоча у той же час наводяться приклади, коли введення групи з сильним електронним ефектом чи об'ємних угруповань, які утворюють магнітну анізотропію, значно змінюють положення згаданих сигналів.

6. Не доцільним є використання аббревіатури ННМО одночасно з НВМО, остання є більш прийнятною.

7. У представленому спектрі ^1H ЯМР солі **245** (рис. 3.96, стр. 203) присутні домішки. Яка, на думку автора, їх природа? Чи вони утворилися в процесі синтезу, чи внаслідок зберігання сполуки або в умовах зняття спектру?

8. На стр. 207 як доказ індивідуальності сполуки **269** наведено мас-спектр (рис. 3.101), хоча слід було навести також хроматограму.

9. Вважаю недоцільним наводити висновок 9, що стосується розділу 3.7.3 та не має прямого зв'язку із завданнями дослідження.

10. Присутній публіцистичний стиль у викладі матеріалу, зокрема такі неформальні вислови як «методика прекрасно працює», «допінг добавки» (стр. 24), «конденсовані бензологи» (стр. 28), «остову гетероциклу», «кон'югатне циклоприєднання» (стр. 57), «багато джерел оперують даними», «частково насичений анельований гетероцикл» (стр. 74), «найбільшим негативним зарядом у випадку ВЗМО, яка є донором електронів» (стр. 90), «малополярні розчинники» (стр. 95), «змінити локацію ненасиченого фрагмента» (стр. 132) тощо, а також виявлено дрібні неточності та помилки друкарського набору, для прикладу, на схемах перетворень (стр. 19, схема 1.3, сполука 9; стр. 50, схема 2.6, сполука 50; на стр. 119, схема 3.17 та далі у тексті стр. 120, невідповідна нумерація сполук), помилки у словах «відповідних» (стр. 80), «елек-тронної» (стр. 91), «бпромонеїєвих» (стр. 114), «сановить», «фенільн» (стр. 129), «магнітноексвівалентним» (стр. 140).

Висновок про відповідність дисертації умовам положення.

Зазначені зауваження не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому і не применшують її наукового рівня. Вважаю, що за актуальністю та новизною отриманих результатів, їх практичним значенням дисертаційна робота **Сливки Михайла Васильовича «Стратегія електрофільної гетероциклізації в синтезі конденсованих та функціональних похідних 4,5-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіону»** повністю відповідає вимогам до докторських дисертацій, викладених у «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами) та регламентуючим документам МОН України, а її автор - **Сливка Михайло Васильович** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – «органічна хімія».

Офіційний опонент:

Провідний науковий співробітник
кафедри органічної хімії

Львівського національного університету
імені Івана Франка,

доктор хімічних наук, старший дослідник

Підпис Н.Т. Походила засвідчую:

Вчений секретар Львівського національного
університету імені Івана Франка, доцент

