

## ВІДГУК

офіційного опонента, доцента кафедри органічної хімії Національного фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, доцента Власова Сергія Віталійовича на дисертацію Король Наталії Іванівни «Електрофільна гетероциклізація ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

**1 Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки.**

Дослідження та обґрунтування механізмів реакцій органічних речовин є однією з задач органічної хімії. Важливими проблемами у цьому напрямку є дослідження регіоселективності перебігу реакцій. Перші повідомлення про перебіг електрофільної гетероциклізації подібного типу для 1,2,4-триазол-3-тіо похідних з ненасиченими замісниками при атомі Сульфуру зустрічаються з 70-х років минулого сторіччя. На даний час накопичена кількість експериментального матеріалу для замісників різної природи на даних субстратах, у тому числі за участі Король Н.І., вже створила підґрунтя для чіткої систематизації та пошуку закономірностей перебігу цих реакцій. Слід звернути увагу на те, що 1,2,4-триазол-3-тіо похідні останнім часом широко досліджуються у нашій країні та за кордоном у якості потенційних лікарських субстанцій. Сучасний інноваційний вітчизняний препарат «Тіотриазолін» має в своїй структурі 1,2,4-триазол-3-тіо фрагмент, тому дослідження можливості перетворень та модифікації цієї гетероциклічної системи є актуальним завданням не тільки з точки зору розширення теоретичних знань з органічної хімії, а також може бути використано фармацевтичною галуззю. Представлені у роботі дослідження є актуальними та відповідають вимогам сучасності.

Дисертаційні дослідження виконано в рамках науково-дослідної тематики кафедри органічної хімії Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» в рамках держбюджетних тем: ДБ 826П «Конденсовані й функціональні похідні піримідину, хіноліну й 1,2,4-

триазолу: синтез й дослідження хімічних, фізичних, біологічних властивостей» (ДР 0113U002360) у 2013-2014 рр., ДБ 865П «Нові підходи цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук» (ДР 0116U004789) 2016-2017 рр.

## **2 Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертаційній роботі.**

Представлені в роботі результати відповідають сучасним вимогам до виконання синтетичних експериментів в органічній хімії, структура синтезованих сполук підтверджена з використанням комплексу фізико-хімічних методів дослідження, а саме: елементний аналіз, рентгеноструктурні дослідження (РСД), спектральні (ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$ , ІЧ-спектроскопія), у тому числі ЯМР експерименти із гетероядерної кореляції (НМҚС, НМВС), хромато-мас-спектрометрія, тонкошарова хроматографія, комп'ютерне моделювання. Для визначення протимікробної активності застосовані методики, які рекомендовані МОЗ України для дослідження даного виду біологічної активності. Зроблені авторкою висновки повністю відповідають поставленим в роботі задачам та відображають значущість роботи.

## **3 Наукова новизна дисертаційних досліджень.**

В роботі вперше досліджено електрофільну циклізацію 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів із бутенільними, заміщеними пропенільним та пропаргільним замісниками під дією галогенів (бром, йод), йоду моноброміду, тетрагалогенідів Селену і Телуру. Авторкою вперше підібрані теоретичні розрахункові моделі, які пояснюють та дають змогу прогнозувати напрям перебігу реакції електрофільної циклізації 3-меркапто-1,2,4-триазолів з ненасиченими замісниками при атомі Сульфуру. Проведені реакції розщеплення тіазолінієвого кільця в солях тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію нуклеофілами. Для нових сполук досліджена протимікробна та протигрибкова активність методами *in vitro*. В ході роботи розроблено препаративні методики та синтезовані нові, невідомі раніше, органічні сполуки.

## **4 Теоретичне та практичне значення результатів досліджень.**

Авторкою на широкому колі об'єктів досліджено реакцію електрофільної циклізації 3-меркапто-1,2,4-триазолів із ненасиченим



замісником при атомі Сульфуру. Представлені у роботі узагальнення експериментального матеріалу створюють підґрунтя для теоретичного прогнозування напрямку даної реакції та можуть у подальшому бути поширені на більше коло споріднених об'єктів. В роботі запропоновані препаративні методики регіо-(стерео-)селективного синтезу раніше не описаних функціональних і конденсованих похідних симетричних з фрагментом 1,2,4-триазолу. Практична цінність роботи полягає також у виявлених серед синтезованих телуровмісних та селеновмісних конденсованих солей та молекулярних комплексів, сполук із протимікробною активністю, які були запатентовані.

#### **5 Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.**

Основні положення дисертаційної роботи повністю викладені у фахових наукових виданнях: 4 статті у міжнародних і 3 наукові статті у фахових журналах України, 1 наукова стаття в збірнику матеріалів міжнародної наукової конференції. Робота представлена у матеріалах 7 конференцій українського та міжнародного рівня. За результатами дисертаційних досліджень отримано 1 патент України на винахід.

#### **6 Зміст та оформлення дисертації та автореферату, завершеність дисертації в цілому. Зауваження та побажання.**

Дисертаційна робота складається з вступу, трьох розділів, висновків, переліку літературних посилань (176 джерел) і додатків. Робота містить 69 схем, ілюстрована 14 таблицями і 41 рисунком. Загальний обсяг дисертації становить 168 сторінок.

**Вступ** дисертації містить обґрунтування вибору теми дослідження, об'єктів, представлені предмет та методи, у ньому сформульовано мету і завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичну цінність одержаних при виконанні досліджень результатів.

**Розділ 1** містить огляд літератури, де розглянуто сучасний стан проблеми синтезу похідних 1,2,4-триазол-3-тіону(тіолу), реакції алкілування та арилювання для цих гетероциклів, а також шляхи синтезу та дані щодо окремих перетворень конденсованих [тіаза-гетеріл]-1,2,4-триазолів. В огляді

проаналізовані попередні роботи, які стосуються електрофільної гетероциклізація ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону. У висновках до огляду наголошено на брак відомостей про ефективні та прості у виконанні методи одержання конденсованих похідних 1,2,4-триазолів із зарядженим гетероатомом, та остаточну невирішеність питання регіоселективності їх одержання, а також недостатню вивченість реакційної здатності подібних систем гетероциклів.

**Розділ 2** представляє аналіз і систематизацію експериментальних даних. У даному розділі представлено дані щодо підбору умов циклізації алільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолу при дії галогенів (бром, йод) та обґрунтування напрямку перебігу даної реакції з позиції теорії фронтальних молекулярних орбіталей. Встановлено утворення солей 5,6-дигідро-3*H*-1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолій-7 тригалогенідів при використанні двократного мольного надлишку галогенів. Розділ також містить дослідження електрофільної гетероциклізації кротонільних, 3-метил-бутен-2-ільних та циннамільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу. Наведено дані, які вказують, що ці сполуки при дії електрофілів селективно утворюють продукти анелювання шестичленного циклу до ядра 1,2,4-триазолу. Для процесу циклізації представлені дані комп'ютерного моделювання, за допомогою чого показано, що утворення тіазинового циклу є кінетично і термодинамічно вигідніше ніж утворення п'ятичленного циклу. Встановлено, що в умовах циклізації галогенами 2-метил-проп-2-ен-1-ільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу відбувається анелювання п'ятичленного циклу, а у випадку бут-3-ен-1-ільних тіопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу відбувається анелювання шестичленного циклу; для обґрунтування напрямків цих процесів використано метод фронтальних молекулярних орбіталей та теоретичні розрахунки стійкості можливих продуктів циклізації. Авторами представлені результати циклізації 3-пропаргілтіо-1,2,4-триазолів при дії галогенів (бром, йод) та моноброміду йоду та встановлено, що в даній реакції утворюю солі 6-(галогенометиліден)-3*H*-1,3тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію-7. Причому переважно відбувається утворення *E*-ізомеру про що свідчать дані рентгеноструктурних досліджень.



В цьому ж розділі представлено результати поширення методології електрофільної циклізації на об'єктах дисертаційного дослідження при використанні у якості циклізуючих реагентів тетрагалогенідів телуру й селену. Показано, що у випадках коли циклізація можлива її перебіг подібний до циклізації галогенами. У випадку спроби циклізації циннамільних тіоетерів автори виділили і охарактеризували молекулярні комплекси складу 1:1.

В цьому ж розділі також представлені дані дослідження стабільності при нагріванні в етиловому спирті, оцтовій кислоті та дослідження взаємодії із нуклеофільними реагентами для триброміду 6-бромометил-2,3-дифеніл-5,6-дигідро-3Н-1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію-7 та триброміда 6-(бромметил)-2,3-дифеніл-6-метил-5,6-дигідро-3Н-1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію-7.

У цьому ж розділі авторка представляє результати дослідження протимікробної активності для окремих відібраних сполук.

**Розділ 3** містить методики досліджень (експериментальна частина).

У рукописі подано висновки, перелік літературних джерел, процитованих у роботі, додаток із публікаціями авторки за темою дисертаційної роботи.

Автореферат (20 сторінок) за змістом та своєю структурою відповідає рукопису дисертаційної роботи.

До зауважень слід віднести наступне:

- 1) Авторка вказує на застосування методу ТШХ (стор.57), але в тексті дисертації не наводить складу рухомої фази для цих досліджень, також не вказує програмних продуктів за допомогою яких проводились квантово-хімічні розрахунки.
- 2) На сторінці 69 дисертаційної роботи авторка обговорює встановлення будови сполуки **23** методами із застосуванням гомоядерного ефекту Оверхаузера, але у експериментальній частині стор. 122-123 і далі дані про цю сполуку відсутні; стор. 106, рис. 2.32 спектр  $^1\text{H}$  ЯМР не відповідає даним наведеним в експериментальній частині на стор. 135. Чим це пояснюється?

- 3) На стор. 86 не вказані розшифрування для позначень енергій у рівнянні  $E_{DFT}$ ,  $G_{CORR}$ ,  $E_{COSMO}$ ,  $E_{D3}$ , а на сторінці 87 авторка не наводить рівняння розрахунку для повної енергії системи з урахуванням термодинамічної поправки на вільну енергію Гіббса при 293 К, також на стор. 110-111, рис. 2.33-2.36 не зрозуміло в яких одиницях представлена сила протимікробної активності (Біоактивність).
- 4) Потребує додаткового роз'яснення висновок 1. Чи він ґрунтується лише на власних дослідженнях дисертанта, чи також на аналізі літературних даних та результатах попередніх робіт?
- 5) У роботі зустрічаються граматичні помилки, опечатки, невдалі вислови: стор 61, схема 2.6 має помилки при розшифруванні даних замісників; стор. 105, схема 2.20 помилково наведена сполука, яку не застосовували в експерименті ( $Na_2SO_3$ ); стор. 108 і стор. 110 двічі зустрічається нумерація рисунків 2.33 та 2.34; стор. 109 некоректне скорочення назви *Staphylococcus aureus*; стор. 119 і далі по тексту необхідно надавати формулу дейтеродиметисульфоксиду як  $DMSO-d_6$ ; для сполук **38-68** (за окремими виключеннями) молекулярні формули в експериментальній частині наведені без урахування нижнього індексу; стор. 125-126 в методиці синтезу сполук **35-38** згадується лише використання бромиду, а  $I_2$  та  $IBr$  не надані.

Проте перелічені недоліки не ставлять під сумнів наукову новизну дослідження, висновки і положення винесені на захист у дисертаційній роботі Король Н.І.

#### **7 Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Результати досліджень, представлені у роботі можуть бути використані при викладанні дисциплін органічна хімія і хімія гетероциклічних сполук, спеціалізованих курсів із хімії та реакційної здатності гетероциклів. Дані також можуть використовуватися дослідниками із наукових установ для експериментальної роботи та теоретичних узагальнень в хімії 3-меркапто-1,2,4-триазолів.



## 8 Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.

Дисертаційна робота Король Наталії Іванівни на тему «Електрофільна гетероциклізація ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону» є закінченою науково-дослідною роботою, яка за актуальністю, рівнем вирішених завдань, методами, які застосовані, обсягом експериментального матеріалу, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням результатів та висновків повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, викладених у «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року та № 567 від 27 липня 2016 року) та регламентуючим документам Міністерства освіти і науки України, а її автор Король Наталія Іванівна заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

Доктор фармацевтичних наук, доцент,  
доцент кафедри органічної хімії  
Національного фармацевтичного  
університету МОЗ України

С.В. Власов

Підпис Власова Сергія Віталійовича, завідувача  
Начальник відділу кадрів  
Національного фармацевтичного університету



З.Ф. Подстрелова