

ВІДГУК

на дисертаційну роботу Сливки Михайла Васильовича
«Стратегія електрофільної гетероциклізації в синтезі конденсованих та
функціональних похідних 4,5-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіону»,
яка представлена на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

1. Актуальність вибраної теми

В розвитку органічного синтезу останні два десятиліття відзначаються появою нових тенденцій конструювання складних органічних молекул, біологічно активних сполук, фармацевтичних субстанцій та інноваційних матеріалів із абсолютною вибірковістю. Важливого значення набуває створення ефективних синтетичних процесів із використанням екологічно чистих способів хімічної трансформації в поєднанні із їх низькою вартістю. З точки зору реалізації таких цілей суттєва роль відводиться методологіям, які можуть забезпечувати високоселективний синтез цільових об'єктів та відзначатись високою продуктивністю. В переліку ключових напрямків сучасної органічної хімії поряд із реакціями каталітичного крос-сполучення, атом-економного приєднання, метатезису, окиснення та відновлення, фотокаталізу тощо чільне місце займає дизайн та синтез різнотипових гетероциклічних сполук. Цей науковий мейнстрім охоплює широкий діапазон досліджень, які стали надійним підґрунтям для розвитку сучасної медичної та фармацевтичної хімії. Саме функціональні гетероциклічні структури відіграють базову роль в раціональному дизайні лікарських препаратів, оскільки їх структурна модифікація є потужним інструментом для створення біоактивних речовин і пошуку сполук-лідерів, які в подальшому мають видиму перспективу стати кандидатами у лікарські засоби. Серед широкого різноманіття гетероциклічних систем, до яких постійно прикута прискіплива увага дослідників, важливе місце належить функціональним та конденсованим похідним 1,2,4-триазолу, які впродовж останніх років стали особливо привабливими в силу їх синтетичного та фармакологічного значення. Варто зазначити, що на базі цього триазольного скафолда розроблено низку кандидатів у лікарські засоби із протизапальною, седативною, заспокійливою, протимікробною, антимікотичною дією, а також здатністю стимулювати центральну нервову систему. Не менш важливими видаються і антиконвульсійні препарати (триазолам, алпразолам, етазолам), які є похідними 1,2,4-триазолу із анельованим діазепіновим ядром. Загалом, в літературі знайшли відображення способи анельювання S,N-гетероциклів до 1,2,4-триазольного ядра, які в більшості випадків базуються на перетвореннях похідних 1,2,4-триазол-3-тіону. Однак, серед них праці, які стосуються методу електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ), як потужного і одного із найефективніших підходів до функціонально-анельованих структур, є не системними і в багатьох випадках суперечливими в трактуванні отриманих результатів. Саме тому дисертаційне дослідження М.В.Сливки, яке на сучасному експериментально-теоретичному рівні вирішує важливу проблему регіоспрямованого дизайну конденсованих та функціональних похідних 1,2,4-

триазол-3-тіону, поза всяким сумнівом, є науково обґрунтованим, актуальним та доцільним.

2. Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертаційна робота М.В.Сливки побудована за загальноприйнятим в галузі органічної хімії структурним підходом, хоча і має свої особливості (наявність двох літературних оглядів) і окрім них складається із анотації, вступу, описово-аналітичного розділу, експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел та 1 додатку.

Перший літературний огляд під назвою «Електрофільна внутрішньо-молекулярна циклізація – потужний універсальний інструмент для синтезу гетероциклів» є вельми корисною і змістовною науковою розвідкою, яка охоплює величезний масив літератури (250 посилань) в основному за останні 2 десятиліття і є свідченням дійсно потужного синтетичного потенціалу такого типу циклізацій. Він детально розкриває використання методології ЕВЦ для синтезу моноядерних гетероциклів, їх бензологів та гетероконденсованих аналогів, причому для останніх систем добре проаналізовані процеси електрофільних циклізацій за участю в ролі нуклеофільних центрів атомів нітрогену та халькогену. В другому огляді літератури, який присвячений синтезу, хімічним, фізичним та біологічним властивостям конденсованих похідних 1,2,4-триазолу, узагальнено та систематизовано понад 200 літературних джерел, які стосуються методів синтезу та хімічних властивостей конденсованих тіаза- та діазагетерил-1,2,4-триазолів. Проведений аналіз показав, що малодослідженими залишаються проблеми регіоселективного конструювання таких систем, методи введення в них реакційноздатних функціональних груп, а також перетворення анельованого до триазольної платформи циклу. Критично осмислений огляд літератури сприяв формуванню дисертантом цілісної наукової проблеми, яка ґрунтовно вирішувалась в наступному розділі дисертації.

Третій, ключовий розділ дисертаційної роботи, який містить 7 підрозділів, є викладом отриманих та узагальнених дисертантом результатів власних досліджень, які стосуються синтезу, хімічних та фізико-хімічних властивостей конденсованих похідних 1,2,4-триазол-3-тіону. Його найважливіші позиції включають дослідження реакцій ЕВЦ ненасичених тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-триазолів при дії галогенів, електрофільних галогеноциклізацій ненасичених похідних 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів, з'ясування впливу природи електрофільного реагенту на регіонаправленість реакцій ЕВЦ та хімічних властивостей конденсованих триазолієвих солей.

В четвертому розділі наведені препаративні методики одержання продуктів реакційних перетворень та фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук.

Наукова новизна досліджень та отриманих результатів

Наведені здобувачем у анотації, вступній частині та висновках дисертації результати, відповідають критеріям новизни в області органічної хімії гетероциклічних сполук і засвідчують високий науковий рівень рецензованої

- 1) застосування квантово-хімічних методів для пояснення механізмів перебігу реакцій ЕВЦ 3-S-алкеніл-1,2,4-триазолів із галогенами, а також прогнозування хімічної поведінки утворених продуктів;
- 2) використання методу спектроскопії ЯМР ^{13}C для ефективного контролю за регіоселективністю процесів ЕВЦ.

Практична значимість роботи

Реалізація синтетично простих методів регіо- та стереоселективних ЕВЦ для конструювання конденсованих 1,2,4-триазолів та їх функціональних похідних є важливою не тільки в чисто науковому, але і в практичному сенсі, оскільки закладає засадничі підвалини пошуку на їх основі біологічно активних сполук та речовин із іншими корисними властивостями. В контексті препаративної хімії конденсованих гетероциклічних сполук важливими позиціями є впровадження екологічно безпечного методу введення халкогеногалогенідних груп в структури конденсованих триазолів та цікавий спосіб функціоналізації 1,2,4-триазольного ядра перетворенням тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію під дією нуклеофілів.

Не менш важливими є результати скринінгу деяких із синтезованих сполук на бактерицидну, фунгіцидну та протитуберкульозну активність, а також з'ясування залежності «структура-активність» в ряду халкогеновмісних структур.

Заслуговує на увагу і дослідження комплексоутворення функціоналізованих 1,2,4-триазоло-3-тіонів і отриманих на їх основі 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів із низкою дво- і тризарядних катіонів металів та розроблення методик їх кількісного визначення.

Ступінь обґрунтованості наукових результатів та положень

Синтетична частина дисертаційного дослідження, яка стосується методів добування нових сполук не викликає сумніву, оскільки строго обґрунтована комплексом сучасних фізико-хімічних методів: ІЧ-спектроскопія, ЯМР-спектроскопія на ядрах ^1H , ^{13}C (в тому числі і 2D ЯМР-спектроскопія), ^{19}F , ^{79}Se , УФ-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз.

Виваженими та коректними є DFT розрахунки, які стосуються як механізмів реакцій ЕВЦ, так і опису хімічних перетворень деяких синтезованих продуктів, оскільки виконані із застосуванням сучасних розрахункових методик, зокрема, B3LYP/ma-def2-TZVP, PBE/6-311** та PM7.

Велика доля достовірності притаманна запропонованим дисертантом схемах електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації 3-алілію-4,5-дифеніл-1,2,4-триазолу та його кротонільного, 3-метил-2-бутенільного, цинамільного і пропаргільного аналогів, 4-алкеніл-5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів, а також нуклеофільного розщеплення 6-бромометил-1,3-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-їй триброміду.

Повнота викладу основних положень дисертації

Матеріали дисертаційного дослідження М.В.Сливки в повній мірі відображені в публікаціях автора. За темою дисертації опубліковано 35 наукових праць, в тому числі 14 статей, які включені у наукометричну базу Scopus. Серед останніх наявні публікації у відомих міжнародних фахових виданнях (J. Heterocyclic. Chem., Chem. Heterocycl. Compds., Heterocycl. Commun., J. Organomet. Chem., J. Mol. Structure., Monatsh. Chem.). Окрім цього отримано 3 патенти України та опубліковано 40 тез доповідей на українських та міжнародних конференціях.

За своїм змістом, характером та науковою спрямованістю дисертація відповідає спеціальності 02.00.03 – органічно хімія.

Автореферат та опубліковані праці в повній мірі відображають змістовну частину дисертації.

Зауваження та загальна оцінка роботи

В цілому дисертаційна робота М.В.Сливки є завершеним, досконалим та науково обґрунтованим фундаментальним дослідженням високого рівня, яке позбавлене суттєвих змістовних хиб та принципівих недоліків. Разом з тим, при детальному ознайомленні із дисертацією виникло ряд зауважень та побажань.

1. Незважаючи на те, що в обох літературних оглядах загалом проаналізовано понад 450 літературних посилань, доцільним з мого погляду було оформити один літературний огляд, зокрема перший, а скорочений матеріал другого у вигляді літературної довідки внести у розділ, який присвячений власним дослідженням автора.

2. При викладі матеріалу по вивченню протитуберкульозної дії низки синтезованих триазолів варто було б описати методику визначення такого типу активності.

3. Доречним було б запропонувати вірогідний механізм гетероциклізації бістіосечовин 60-61 (стор. 117), які за строгою номенклатурою є біс(карбамоїлтіо)гідразинами, до відповідних 1,2,4-триазолів в присутності солей міді (II).

4. Для доказу того факту, що «аномальна» мультиплетність екзоциклічної галогенометильної групи сполук 117-119 (стор.154) пов'язана із стеричним впливом атома галогену потрібно було б провести температурні виміри спектрів ЯМР ^1H . Однак при ознайомленні із відповідним фрагментом спектру в мене склалось враження, що він є результатом накладання двох дублетів АВ-системи діастереотопних протонів метиленової групи.

5. В дисертації наявні неточності в позначеннях, назвах та структурах деяких сполук, наприклад, під схемою 3.10 (стор.127), а також у табл. 3.3 (стор.131) бенз[de]ізохіноліновий замісник наведений у вигляді бруто-формули $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}$ замість зрозумілої структурної формули; фенілізотіоціанат (сполука 39) (стор.113) чомусь віднесений до ненасичених ізотіоціанатів; сполука 62 ($\text{R}^1=\text{H}$) (стор. 115) не є 5-алкениламінопохідною; допущені помилки у зображенні аніонів сполук 107-116 (стор.136), 120-122 (стор.152).

6. В тексті роботи присутні деякі сленгові та некоректні стилістичні конструкції : «дослідження стратегії» (стор. 111), «можна результувати» (стор.150), «який результує» (стор.165), «звужені сигнали карбонів» (стор. 159), «високого розрішення» (стор.183), а також низка описок компютерного набору.

Зазначені зауваження суттєвим чином не впливають на високу позитивну оцінку роботи в цілому. Вважаю, що за актуальністю та новизною отриманих результатів, їх практичним значенням дисертаційна робота «Стратегія електрофільної гетероциклізації в синтезі конденсованих та функціональних похідних 4,5-дизаміщених-1,2,4-триазол-3-тіону» відповідає вимогам п.п. 9, 10, 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 30.12.2015 р. та №567 від 27.07.2016 р.), а її автор Сливка Михайло Васильович заслуговує присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
доктор хімічних наук, професор,
заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу механізмів органічних реакцій
ІОХ НАН України



Вовк М.В.

