

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

1 Актуальність дисертаційної роботи та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота Седаша Юрія Володимировича присвячена дослідженню трикомпонентної конденсації 3-аміно-1,2,4-триазолу з саліциловими альдегідами та СН-кислотами.

Серед переваг багатокомпонентних реакцій є одночасне формування декількох ковалентних зв'язків, що зумовлює утворення складної органічної структури в одну стадію в одному реакторі. Часто такі реакції дають більш високі виходи у порівнянні з постадійними підходами, забезпечують вищу технологічність процесів, але водночас виникає можливість перебігу реакцій за іншими напрямками, що створює проблему керування даними взаємодіями. У випадку використання поліфункціональних вихідних сполук з нееквівалентними реакційними центрами можливість генерації молекулярного різноманіття розширюється ще більше, що може спричинити втрату селективності взаємодії. Тому пошук важелів керування селективністю багатокомпонентних реакцій за участю поліфункціональних реагентів є одним з актуальних завдань сучасної органічної хімії. До таких реакцій належить модифікована реакція Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу як 1,3-бінуклеофілу. Дана модифікація теоретично може приводити до утворення якнайменш восьми продуктів, у той час як у літературі існують дані про отримання лише 5 з них. З метою керування селективністю подібних взаємодій необхідне розуміння механізмів реакцій та визначення чинників, що приводять до того чи іншого продукту. Тому метою роботи стало встановлення закономірностей перебігу багатокомпонентних реакцій 3-аміно-1,2,4-триазолів з похідними саліцилового альдегіду, кетонами та з естерами β -кетокрбонових кислот, встановлення їхньої хемо-, регіо- та стереоселективності, а також розробка на їх основі селективних методів одержання нових похідних триазолопіримідинів, та з використанням отриманих даних запропонувати обґрунтовані механізми вивчених взаємодій.

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

2 Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність і новизна.

Дисертаційна робота Седаша Юрія Володимировича виконана на високому науковому рівні. Достовірність отриманих наукових результатів та висновків, що виносяться на захист, забезпечена комплексом синтетичних та фізико-хімічних методів дослідження (хроматографічні, спектральні, рентгеноструктурні дослідження), співставленням одержаних результатів із широким колом першоджерел наукової літератури. Результати апробовано на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях та опубліковано у фахових міжнародних виданнях. Як напрям наукових

досліджень, так і зміст дисертації відповідають вимогам щодо паспорту спеціальності 02.00.03 – органічна хімія.

3 Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна дисертаційного дослідження Седаша Ю.В. полягає у тому, що у роботі вперше:

- знайдено новий альтернативний шлях перебігу багатокомпонентної взаємодії у модифікованій реакції Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу, в якій утворюються 5-арилдигідротриазолопіримідини.
- показано, що у м'яких умовах взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів та ацетону приводить до утворення похідних азометану і далі 5-арилтетрагідропіримідину (продукт кінетичного контролю), які у жорстких умовах перетворюються на похідні бензоксадіазоцину (продукт термодинамічного контролю).
- встановлено, що використання ацетооцтового естеру замість ацетону в м'яких умовах приводить до утворення 6-карбоксиетил-5-арилзаміщених тетрагідротриазолопіримідинів, які у середовищі ДМСО зазнають епімеризації хірального центру 6-СН, а в більш жорстких умовах здатні до перегрупування з утворенням 7-арилпохідних дигідротриазолопіримідину.
- розроблено препаративні методи синтезу нових похідних 11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцину та спіропохідних дигідрофуранонотриазолопіримідинів.
- запропоновано механізми перетворень вихідних сполук за знайденою альтернативною спрямованістю модифікації реакції Біджинеллі з 3-аміно-1,2,4-триазолами.

4 Значущість висновків здобувача для науки і практики, можливі конкретні шляхи використання результатів дослідження.

У роботі розроблено зручні препаративні методики трикомпонентного синтезу наступних рядів сполук з високою хемо-, регіо- та стереоселективністю, з чистотою продуктів вище 95 % і без додаткових стадій очистки:

- заміщених 11,12-дигідро-5,11-метано[1,2,4]триазоло[1,5-с][1,3,5]бензоксадіазоцину в умовах контрольованого мікрохвильового синтезу;
- похідних (5'S,6'R,7'S)-7'-гідрокси-5'-арил-7'-метил-1',4,5,5'-тетрагідроспіро[фуран-3,6'-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин]-2-ону, що містять гідроксильний або алкоксильні замісники в арильному кільці та утворюються у воді при кімнатній температурі без застосування будь-яких каталізаторів.

Низка отриманих похідних була використана для структурних досліджень (Університет Ондокуз Майїс, Туреччина), результати яких відображено у публікаціях: Aydemir, E.; Kansiz, S.; Gumus, M. K.; Gorobets, N. Y.; Dege, N. *Acta Crystallographica Section E* **2018**, *74*, 367.; Gumus, M. K.; Kansiz, S.; Dege, N.; Kalibabchuk, V. A. *Acta Crystallographica Section E* **2018**, *74*, 1211.; Gümüş, M. K.; Kansız, S.; Aydemir, E.; Gorobets, N. Y.; Dege, N. *Journal of Molecular Structure* **2018**, *1168*, 280; Gumus, M. K.; Kansiz, S.; Yuksektepe Ataol, C.; Dege, N.; Fritsky, I. O. *Acta Crystallographica Section E* **2019**, *75*, 492, та подальших фармакологічних випробувань з метою оцінки їхньої протизапальної та знеболюючої активності.

5 Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях із врахуванням встановлених вимог.

За темою дисертації опубліковано 5 статей у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science (у тому числі у таких виданнях як "RSC Advances", "Tetrahedron Letters", "Chemistry of

Heterocyclic Compounds"), 2 статті у зарубіжних спеціалізованих виданнях та 8 тез доповідей у збірках матеріалів міжнародних, українських та регіональних конференцій.

Автореферат та опубліковані роботи повністю відображають основний зміст дисертації, відповідають встановленим вимогам та паспорту спеціальності 02.00.03 – органічна хімія.

6 Зміст і оформлення дисертаційної роботи.

Дисертація складається із анотації, вступу, огляду наукової літератури, трьох розділів власних досліджень, експериментальної частини, висновків та списку використаних джерел (142 найменування). Рукопис має обсяг 165 сторінок, містить 26 рисунків, 14 таблиць та 25 схем.

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів та зв'язок із НДР установи, де виконана дисертаційна робота.

Перший розділ присвячено аналізу наукової літератури за темою дисертації. Проведено систематизацію відомих на момент виконання дослідження даних щодо використання 3-аміно-1,2,4-триазолу у Біджинеллі-подібних конденсаціях з карбонільними сполуками та СН-кислотами.

У **другому розділі** описано реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу з саліциловими альдегідами та кетонами. Показано, що залежно від умов реакції можливе утворення основних продуктів: азометину, що не включає фрагмент ацетону, та двох продуктів трикомпонентної реакції: тетрагідропіримідинів та відповідних похідних бензоксадіазоцинів. При цьому напрямок формування піримідинового циклу відповідає взаємодії альдегіду з екзоциклічним атомом азоту.

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. Показано, що отримані 5-арилзаміщені тетрагідротриазолопіримідинів у розчинах ДМСО зазнають епімеризації хірального центра 6-СН, а подальша дегідратація сполук, що не містять 2-ОН-групу, відбувається з перегрупованням піримідинового гетероциклу та утворенням 7-арилдигідротриазолопіримідинів. Реакцією з 3-ацетилбутиролактоном у воді при кімнатній температурі без використання каталізаторів отримано ряд спіропохідних тетрагідротриазолопіримідину.

У **четвертому розділі** висвітлено отримані експериментальні результати та їх співставлення з літературними даними. На основі даного узагальнення запропоновано механізм реакції, здатний пояснити утворення продуктів з приєднанням альдегідної компоненти до екзоциклічної аміногрупи амінотриазолу. Згідно із запропонованим механізмом, на першій стадії утворюється основа Шиффа, азометинова група зазнає нуклеофільної атаки електронозбагаченим атомом карбону енольної форми карбонільної сполуки та подальше замикання тетрагідропіримідинового циклу зі стереоспецифічним утворенням двох (у випадку ацетону) або трьох (у випадку ацетобутиролактону) хіральних центрів. При цьому стереоспецифічне формування усіх трьох хіральних центрів відбувається одночасно. Стереоспецифічність взаємодії забезпечується стеричним напруженням, при якому лише один з можливих ротамерів здатен утворити сприятливий кут атаки на стадії замикання тетрагідропіримідинового циклу.

У **п'ятому розділі** наведено опис обладнання для синтезу й аналізу продуктів, методики синтезу та умови проведення реакцій, спектрометричних вимірювань та визначення фізико-хімічних характеристик. Наведено розроблені методики синтезу всіх отриманих сполук, їхні фізико-хімічні та спектральні характеристики.

Автореферат дисертації відповідає змісту роботи і є достатньо інформативним.

Дисертація Седаша Юрія Володимирович «Багатокомпонентні реакції 3-аміно-1,2,4-триазолу з СН-кислотами та карбонільними сполуками» є завершеною і цілісною науковою роботою, яка виконана на високому експериментальному та теоретичному рівні.

Будова одержаних сполук надійно встановлена за допомогою фізико-хімічних методів дослідження, зокрема з використання двовимірних експериментів ЯМР, та рентгеноструктурного аналізу, що відповідає сучасним стандартам проведення досліджень у галузі органічної хімії. Мета роботи досягнута у повній мірі. Результати роботи мають високу теоретичну та практичну значимість, висновки обґрунтовані та не викликають сумнівів.

7 Зауваження та побажання.

При знайомстві з дисертацією та авторефератом виникли наступні питання та зауваження.

1) Назва роботи занадто загальна, адже альдегідна компонентна варіюється фактично у межах похідних саліцилового альдегіду

2) Викликає питання використання термінології «класичної» та «некласичної» спрямованості взаємодії, оскільки під «класичною» реакцією Біджинеллі зазвичай мають на увазі реакцію сечовини з ароматичними альдегідами та похідними 1,3-дикарбонільних сполук.

3) У четвертому розділі описано перегрупування продуктів кінетичного контролю у продукти термодинамічного контролю, але механізм перегрупування не обговорюється.

4) У роботі зустрічається невелика кількість орфографічних помилок.

Проте слід зазначити, що дані зауваження і поставлені питання не є принциповими та не знижують цінність та значимість виконаної роботи.

Висновок про відповідність дисертації вимогам

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 дисертацій, викладених у «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 Седаш Юрій Володимирович заслуговує присудження йому ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

доктор хімічних наук, професор,
зав. кафедри клінічної біохімії,
судово-медичної токсикології та фармації
Харківської медичної академії
післядипломної освіти МОЗ України

Підпис _____ засвідчує
Вчений секретар

Журавель І. О.

