

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу  
 Король Наталії Іванівни на тему: «Електрофільна гетероциклізація  
 ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону», подану на здобуття наукового ступеня  
 кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційну роботу Король Наталії Іванівни присвячено з'ясуванню регіонаправленості електрофільної гетероциклізації ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону у різних умовах та при наявності різних замісників при подвійному зв'язку і розробці на цьому підґрунті препаративних методів одержання конденсованих тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів та [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинів. Сполуки, які містять у структурі зазначені гетероцикли, привертають увагу як потенційні біологічно активні речовини, що і визначає актуальність проведеного дослідження.

Дисертаційна робота Н.І. Король є складовою частиною держбюджетних науково-дослідних робіт кафедри органічної хімії Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет», про що є відповідні посилання у дисертації та авторефераті.

Робота складається із вступу, огляду даних літератури, трьох розділів, у яких викладено результати власного дослідження, загальних висновків, списку літературних посилань, що містить 176 джерел. Здобувачка провела ретельний аналіз даних літератури щодо способів синтезу тіазолотриазольних та триазолотіазинових систем. Огляд даних літератури відповідає темі роботи. Наведені відомості дають достатньо повне уявлення щодо сучасного стану наукових проблем у обраному напрямку дослідження і обґрунтовують його актуальність. Дисертацію вдало сплановано і відібрано об'єкти дослідження. Здобувачкою виконано великий об'єм синтетичної роботи не тільки з одержання конденсованих тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів та [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинів і вивчення їх окремих хімічних перетворень, а й напрацювання стартових сполук - ненасичених похідних 1,2,4-триазол-3-тіону. Аргументація, наведена при обговоренні одержаних результатів, переконлива, для виявлених реакцій запропоновано обґрунтовані механізми, які базуються на комп'ютерному моделюванні перебігу реакцій з відповідними розрахунками теплот проміжних комплексів з катіонами галогенів, перехідних станів та ймовірних продуктів реакцій. Окрім розрахунків термодинамічних показників для характеристики реакційної здатності досліджуваних сполук застосовано теорію фронтальних молекулярних орбіталей з урахуванням електростатичної взаємодії, яка домінує у іонних реакціях. Одержані розрахункові дані добре узгоджуються з експериментальними результатами.

При вирішенні поставлених завдань дисертанткою одержано нові наукові результати, які за своєю сутністю і змістом повністю відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія:

- вперше проведено ґрунтовне систематичне дослідження реакцій таких електрофільних реагентів, як бром, йод, бромід йоду, галогеніди селену (IV) і телуру (IV) із алкен(-ін)ільними тіоетерами 1,2,4-триазол-3-тіолу та з'ясовано регіонаправленість формування анельованого гетероциклу залежно від природи розчинника, електрофільного реагенту, ненасиченого фрагмента вихідних тіоетерів та умов проведення реакції;
- запропоновано імовірні механізми розглянутих реакцій і оптимізовано умови регіо-(стерео-)селективного синтезу солей конденсованих триазолів;
- досліджено хімічні перетворення синтезованих солей тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію у реакціях окиснення, а також при взаємодії з нуклеофільними реагентами і в умовах термічного розкриття тіазольного циклу. При цьому поряд з експериментальними було використано і комплекс теоретичних методів.

Одержані Н.І Король результати мають певне практичне значення, яке полягає у розробці препаративних методик синтезу раніше неописаних бутенільних й пентенільних тіоетерів 4,5-дизаміщених 3-меркапто-1,2,4-триазолів і солей 1,2,4-тіазоло[5,1-*b*][1,3]тіазинію методом електрофільної внутрішньомолекулярної гетероциклізації зазначених тіоетерів з використанням класичних електрофільних реагентів (бром, йод, бромід йоду, тетрагалогеніди селену й телуру). У роботі запропоновано ефективний метод функціоналізації тіазольного циклу шляхом селективного розкриття тіазолінієвого кільця у солях тіазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]тіазолію за участю нуклеофільних реагентів. Експериментально доведено, що окремі синтезовані сполуки проявляють високу бактерицидну та антигрибкову активність.

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням адекватних сучасним фізико-хімічних методів доведення будови органічних сполук, таких як ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та ІЧ спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія і доцільним використанням даних рентгеноструктурних досліджень. Висновки впливають із змісту дисертації і відповідають поставленим завданням.

Головні положення дисертації повністю викладені у фахових виданнях, які відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія. Це чотири статті у міжнародних фахових виданнях, які входять до бази даних SCOPUS, три статті у фахових журналах України, один патент України на винахід. Результати роботи було також презентовано на багатьох вітчизняних спеціалізованих наукових зібраннях.

Автореферат дисертації є достатньо інформативним, насиченим схемами та ілюстраціями, що відображають суть синтезу і результати рентгеноструктурних досліджень, 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 питання, зауваження та побажання:

- у висновку до розд. 1, на мій погляд, доцільно було б наголосити, які саме дані щодо електрофільної гетероциклізації алкенілтіо-1,2,4-триазолів є суперечливими;
- частина того, що визначено як новизна роботи, скоріше відноситься до її практичної значущості, і навпаки, виявлені закономірності селективного анелювання 5- чи 6-членного циклу до остову симетричного триазолу залежно від природи реагуючих компонентів є внеском у теоретичну органічну хімію;
- при бромованні сполуки **2** одержано суміш регіоізомерів **4,6** з переважним (5:1) вмістом тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тіазолію **4**. У який спосіб доведена будова його ізомеру **6**, якщо на спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  суміші речовин **4,6** однозначно ідентифікувати можна лише синглет метильної групи цієї сполуки, інші сигнали ледь-ледь помітні? Аналогічне питання стосується і йодування тіоетерів **1,7** (схема 2.4, стор. 59 дисертації). Також одержано суміш речовин **8-11**, і лише солі **8,9** були виділені як індивідуальні сполуки. У зв'язку з цим не зрозуміло, як була встановлена будова сполук **10,11**?
- при обговоренні спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  треба ретельніше визначати мультиплетність сигналів. Так, у спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  кротонільного тіоетеру **12** метиленові протони проявляються не «піком», а як дублет (рис. 2.4, стор 62). У спектрі солі **21** (рис. 2.9, стор. 65) сигнали метинових та метиленових протонів тіазинового циклу утворюють АВХ систему. У випадку сполуки **30** (рис. 2.17, стор. 79) сигнали бромометильної групи проявляються як слабо розділені дублети, а не як мультиплет;
- на стор. 85 при обговоренні спектру ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполуки **37** відмічено сильнополярний сигнал Карбону ендочиклічної метиленової групи, але у складі молекули таких груп дві, так до якої його можна віднести?

- зверніть увагу, як проінтегровано і віднесено сигнали у ЯМР  $^1\text{H}$  у спектрі сполуки **39** (рис. 2.23, стор. 88) і порівняйте з описом цього спектру на стор. 87 та у експериментальній частині (стор.127);
- текст дисертації не відформатовано і не відредаговано, тому формули на схемах суттєво відрізняються за розміром, особливо у розд. 1, номер схеми часто залишається на попередній сторінці (схеми 1.9, 1.11, 1.13, 1.14, 1.16, 1.37). На схемі 1.33 замість іміну двічі повторюється одна й та сама сполука – вихідний кетон. Таблиці 2.1, 2.3, 2.5 можна було зробити горизонтальними. На стор. 87 відсутнє рівняння, за яким проводили розрахунки. Низка схем розміщена далеко від місця першого згадування зображених на ній сполук, зокрема, на стор. 87 обговорюються сполуки **39-41**, а схема 2.13, на якій вони присутні, розміщена на стор. 89, при цьому половина сторінки 87 залишається вільною;
- на діаграмах, що ілюструють антибактеріальну активність синтезованих сполук, не наведені одиниці виміру біологічної активності;
- у авторефераті і особливо у дисертації є доволі багато друкарських помилок, на кшталт «прізводить», замість «приводить», «алдільний», замість «аліловий», «фрагменту», замість «фрагмента», «центру», замість «центра», «протону», замість «протона», «тіона», замість «тіону», «циннамільні» та «аддукти», замість «цинамільні» і «адукти», «реакцію профодили», «електрофільної гектеорциклізації», «циклізація ... відбуваєьбся...», «алкенільного похідного», замість «алкенільної похідної», «тірановий цикл», замість «тірановий цикл», «добензоїлацетилен», замість «добензоїлацетилен», «тетрагалогенідахів телуру...» та ін.;
- зустрічаються невдалі вирази та повтори: «...хімія триазолів та їх конденсованих гетероциклічних похідних отримали значну увагу завдяки їх синтетичному та ефективному біологічному значенню»; «досліджена серія експериментів»; «тривалий вплив отриманого інтермедіату до води або нагрівання в полярному розчиннику ...»; «сполуки **29** проявляють згідно з даними [91] проявляють антимікробну та фунгіцидну дію»; «синтез протікає»; «кисле середовище» (замість «кислотне»); «із найвідоміших методів синтезу солей тіазино[5,1-b][1,2,4]триазолію найвідомішими є реакції з ацетилендикарбоновою кислотою ...»

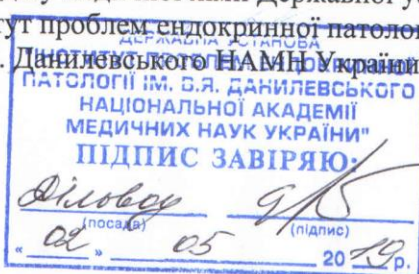
Втім ці недоліки, не зважаючи на їх кількість, не є суттєвими, оскільки вони не ставлять під сумнів новизну дослідження і основні наукові висновки та положення, винесені Н.І Король на захист.

В цілому, слід визнати, що дисертація Король Наталії Іванівни на тему: «*Електрофільна гетероциклізація ненасичених похідних 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 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 656 від 19.08.2015, а її авторка заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

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