

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**Швець Олени Григорівни «5-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини та споріднені сполуки: синтез та функціоналізація», 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 Швець Олени Григорівни присвячена розробці шляхів синтезу та вивченню хімічних властивостей 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, їх 4,7-дигідропохідних та споріднених сполук, які містять функціональні замісники у положенні 6. Робота виконана в Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна. Тема дисертаційної роботи Швець О.Г. є актуальним дослідженням, про що свідчить зростаюча кількість публікацій з цієї теми, оскільки сполуки цього класу синтетично доступні та виявляють низку типів біологічної активності. Крім того, не описано багато сполук, що є родоначальниками класів, загальні шляхи та підходи до синтезу таких сполук відсутні також. Базові хімічні властивості, наприклад окиснення/відновлення, дія електрофільних реагентів також недостатньо вивчені. Таким чином, синтез та вивчення хімічних властивостей похідних 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та споріднених сполук, що є головною метою даної роботи, – актуальне наукове завдання як з теоретичної, так і практичної точки зору.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України в рамках держбюджетних тем «Функціоналізовані похідні азолоазинів. Синтез та дослідження», № держреєстрації 0114U006340; «Синтез 6-функціоналізованих дигідроазолоазинів», № держреєстрації 0115U005728; «Наносистеми та нановпорядковані матеріали: дизайн, фізико-хімічні характеристики, оптимізація умов використання у високих технологіях, медицині, аналізі», № держреєстрації 0116U000834 та «Органічні модифікатори та іон-молекулярні системи і нові матеріали на їх основі для аналітичного та електрохімічного застосування», № держреєстрації 0118U002025.

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

Дисертаційна робота Швець Олени Григорівни 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, рентгено-структурне дослідження), співставленням одержаних результатів із широким колом першоджерел наукової літератури. Результати апробовано на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях та опубліковано у фахових вітчизняних та 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 Швець О. Г. полягає у тому, що вперше

запропоновані загальні методи синтезу, а також досліджені властивості низки нових 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів (ТПМ), їх 4,7-дигідропохідних (ДТПМ), тетразольних похідних та *N,N*-діалкіл- $\beta$ -кетосульфонамідів:

– комплексно вивчено відновлення 4-незаміщених 6-COOEt-ДТПМ, 4-алкіл-6-COOEt-5-метил-ДТПМ та 6-COOEt-5-метил-ТПМ за допомогою LiAlH<sub>4</sub> та NaBH<sub>4</sub>;

– досліджено та опрацьовано шляхи синтезу 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил-ДТПМ, що не містять замісника у положенні 6. Показано, що ці сполуки є активними С(6)-нуклеофілами та легко формілюються та нітрозуються, а при взаємодії з халконами відіграють роль 1,3-С<sub>2</sub>С-бінуклеофілів;

– показано, що *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонаміди є ключовими проміжними сполуками під час трикомпонентної конденсації ароматичних альдегідів, *N,N*-діалкіл- $\beta$ -кетосульфонамідів та 3-аміно-1,2,4-триазолу (3-АТ) при нагріванні у ДМФА, внаслідок чого, зокрема, утворюються 7-арил-5-(сульфонамідо)метил-4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідини, що було також доведено шляхом зустрічного синтезу.

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

Низка отриманих похідних 7-метил- та 7-незаміщених 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, 5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та споріднених сполук, а також проміжних речовин (*N,N*-діалкіл- $\beta$ -кетосульфонамідів) мають найменшу молекулярну масу серед речовин своїх класів (тобто, є модельними сполуками). Окрім того, вказані речовини містять функціональні групи, здатні до подальших перетворень.

Зокрема, розроблено шляхи синтезу нових 7-метил- та 7-незаміщених 6-EWG-5-метил-ДТПМ та споріднених сполук та опрацьовано умови їх *N*(4)-алкілування.

Відновленням 4-алкіл-6-COOEt-5-метил-ДТПМ за допомогою LiAlH<sub>4</sub> у ТГФ отримано відповідні 6-CH<sub>2</sub>ОН-похідні, а гідролізом – 6-карбонові кислоти.

Досліджено окиснення 7-метил- та 7-незаміщених 6-EWG-5-метил-ДТПМ та споріднених сполук за допомогою CrO<sub>3</sub>, яке приводить до утворення відповідних похідних 6-EWG-5-метил-ТПМ.

Показано, що 7-метил- та 7-незаміщені 5-метил-ДТПМ, що не містять замісників у положенні 6, можуть бути отримані двома незалежними шляхами: а) відновленням відповідних 6-незаміщених 5-метил-ТПМ та б) деацилюванням 6-ацетил-5-метил-ДТПМ. Грунтовно продемонстровано С-нуклеофільний характер отриманих похідних.

Опрацьовано два незалежні підходи до синтезу *N,N*-діалкіл- $\beta$ -кетосульфонамідів: а) дія альдегідів на літійовані сульфонаміди з подальшим окисненням спиртів реактивом Джонса та б) конденсація Кляйзена *N,N*-діалкілметансульфонамідів з естерами. Показано, що *N,N*-діалкіл(цинамоїлметил)сульфонаміди у реакції з амінозолами насправді утворюють 7-арил-5-(сульфонамідо)метил-4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідини, припущення щодо проміжного формування яких було зроблено на основі попереднього аналізу даних стосовно трикомпонентної конденсації *N,N*-діалкіл- $\beta$ -кетосульфонамідів, 3-АТ та ароматичних альдегідів.

Робота має значне наукове та практичне значення та може бути рекомендована науковцям при вивченні синтезу та функціоналізації 5-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів та споріднених сполук.

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

За матеріалами дисертації опубліковано 6 статей. З них 4 – у журналах, що реферуються у міжнародних наукометричних базах SCOPUS та Web of Science («Tetrahedron Letters», «Synthetic Communications», «Химия гетероциклических соединений»), та 2 – у «Віснику Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна» (серія «Хімія»), а також тези 13 доповідей на наукових вітчизняних та міжнародних конференціях. Автореферат дисертації та опубліковані роботи відображають основний зміст дисертаційної роботи та відповідають встановленим вимогам. Як напрям наукових досліджень, так і зміст дисертації відповідають вимогам щодо паспорту спеціальності 02.00.03 – органічна хімія.

### **6. Зміст і оформлення дисертаційної роботи.**

Дисертація складається із анотації, вступу, огляду наукової літератури, трьох розділів, присвячених синтезу та вивченню властивостей трьох типів дигідротриазолопіримідинів, експериментальної частини, висновків та списку цитованих джерел (223 найменування). Рукопис має обсяг 172 сторінки та містить один додаток, 9 рисунків, 96 схем та 3 таблиці.

В огляді літератури наводяться дані про сучасні та історичні методи отримання сполук з дигідротриазолопіримідиновим ядром: реакції типу Біждинеллі, двокомпонентний синтез з використанням халконів, іліденових сполук та кетосульфонів. Розглянуто відомі методи функціоналізації таких систем. Окремим підрозділом ідуть методи окиснення/відновлення дигідротриазолопіримідинів, що дозволяють отримувати відповідно тетрагідротриазолопіримідини та триазолопіримідини. Висновки наприкінці розділу резюмують наявні на даний час прогалини у цій темі, підкреслюють актуальність обраного напрямку та готують читача до наступного розділу.

У наступному розділі описано синтез та властивості сполук, що містять 5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]азоло[1,5-*a*]піримідинове ядро. Відпрацьовано методики синтезу, детально розібрано спектральні властивості сполук. Отримано серію низькомолекулярних ДТІМ, що не мають замісників у положенні 7 та є перспективними будівельними блоками. Розглянуто альтернативний синтетичний шлях до цільових 6-EWG-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]азоло[1,5-*a*]піримідинів – відновлення їх ароматичних аналогів.

Третій розділ присвячений синтезу невідомих до цього часу ДТІМ систем, що мають вільне положення 6 та не містять арильних замісників у положенні 7. Підвищену привабливість ці об'єкти мають через низьку молекулярну масу та здатність до функціоналізації. Випробований автором класичний підхід взаємодією амінотриазолів та ненасичених кетонів до бажаного результату не привів, тому був розроблений та успішно застосований метод деацилювання 6-ацетилпохідних. Важливо також, що автором проведено детальну оптимізацію експериментальної процедури, що дозволяє отримувати бажані сполуки з виходом більше 95%. Одна з отриманих сполук заслуговує особливої уваги, оскільки є найменшим представником цього ряду, тобто модельною сполукою. Розглянуто утворення неочікуваного триазолохіназоліну, вивчено його структуру методом РСА та висунуто гіпотезу щодо механізму такого перетворення. Автором проведено дослідження щодо електрофільної атаки у вільне положення 6 та запропоновано механістичне пояснення. Окремі того розроблений альтернативний шлях, що полягає у відновленні відповідних триазолопіримідинів.

Наступний розділ повністю присвячений синтезу триазолопіримідинових систем з використанням кетосульфонамідів у якості бета-дикарбонільних сполук. Проведений ґрунтовний пошук, ретросинтетичний аналіз та обрані модельні об'єкти. Нажаль, обраний на початку шлях синтезу кетосульфонамідів через взаємодію похідних метансульфонамідів з альдегідами виявився не

універсальним, тож автором було розроблено альтернативний підхід (конденсація похідних метансульфонамідів з естерами за Кляйзенем), який дозволив отримати необхідні вихідні сполуки, що вже є досить важливим синтетичним досягненням, оскільки отримані цінні синтони. Отримані сполуки також є найнижкомолекулярнішими представниками свого класу. Окрім того, було вивчено взаємодію ацил- та циннамоїлсульфонамідів з аміноазолами.

П'ятий розділ – експериментальна частина, в якій наведено детальні методики отримання та характеристики синтезованих сполук.

Автореферат дисертації повністю відповідає змісту роботи і є достатньо інформативним.

Дисертація Швець Олени Григорівни «5-Метил[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідини та споріднені сполуки: синтез та функціоналізація» є завершеною і цілісною науковою роботою, яка виконана на високому експериментальному та теоретичному рівні. Величезний обсяг роботи виконано з розробки та оптимізації практичних методик. Будова одержаних сполук надійно доведена за допомогою фізико-хімічних методів дослідження, зокрема рентгеноструктурного аналізу, у відповідності з сучасними стандартами міжнародного рівня. Мета дисертаційного дослідження досягнута. Результати роботи мають високу новизну, теоретичну і практичну значимість, а достовірність і обґрунтованість зроблених висновків не викликають сумнівів.

Загальна оцінка роботи – позитивна.

### **7. Зауваження та побажання.**

Окремо можна відзначити дуже малу кількість друкарських помилок, що зазвичай, зустрічаються в будь-якій дисертаційній роботі.

Разом з тим, при знайомстві з дисертаційною роботою та авторефератом виникли деякі питання та зауваження:

#### **Автореферат:**

1. Зустрічається аббревіатура 3-АТ, розшифровка якої є лише в дисертації.

2. На с. 7 згадується відновлення 6-етоксикарбонілпохідних ТПМ за допомогою ЛАГ як альтернатива конденсації типу Біджинеллі. Проте, автор не наводить жодних пояснень щодо формування вихідних ТПМ, що мають бути утвореними через проміжне формування сполук типу Біджинеллі.

3. Аномальне відновлення сполук за допомогою ЛАГ пояснюється у анотації автореферату та дисертації «утворенням  $N(4)$ -аніону». Може, потрібно було сказати «ймовірно пояснюється», адже прямих доказів немає?

4. Алкілування ДТПМ здійснювалось у системах ДМФА–гідрид натрію та ацетонітрил–луг, це зазначено у висновках та таблиці автореферату, проте ніякі переваги одного методу над іншим не обговорюються, а лише згадуються у висновках.

#### **Дисертація:**

1. Не зовсім зрозуміло, чому надлишок оцтового альдегіду збільшували через леткість, адже формальдегід взагалі є газом? До того ж, в експериментальній частині немає даних стосовно концентрації формальдегіду – вказана кількість речовини (точно), але звідки взяті дані? Припущення?

2. Щодо вибору системи для алкілування (с. 74). Сполука 2.2b була отримана з виходом 88% у системі ацетонітрил–луг та з виходом 85% у системі ДМФА–NaH, причому автор обрав саме другу систему. Це незрозуміло.

3. Вивчення відновлення сполук 2.2 також, можливо, було доцільно провести відновником з проміжною активністю (напр.,  $\text{LiBH}_4$ ).

4. На с. 78 наведено процес гідролізу естерів 2.2 та залежність виходу продуктів від типу кислоти, що використовується на стадії нейтралізації. Утім, немає пояснень щодо цього ефекту: чи це важливо під час виділення кислот або це – просто полегшення технологічних операцій?

5. С. 80 – щодо відновлення ТПМ-естерів, яке може бути, у разі необхідності, застосоване для отримання ДТПМ-естерів типу 2.1. Це не зовсім зрозуміло, адже 2.1 є вихідними сполуками для 2.5. В якому разі може виникнути така потреба?

6. С. 85 (про можливий стекінг між бензеновими фрагментами): це припущення або твердження? Адже автор має дані РСД та ЯМР-спектрів (міжцентрові зміщення, кути, аномальні положення сигналів у ЯМР тощо).

7. У розділі 4 автор стикається з труднощами окиснення алілових спиртів за допомогою  $\text{CrO}_3$ , та змінюючи підхід, отримує бажані сполуки. Вірогідно, варто було спробувати інші селективні методи окиснення вторинної гідроксильної групи?

8. В експериментальній частині – плутанина з назвами мас-спектрометрів.

9. Для сполук 2.3 b,c; 2.5b,e; 3.6c,d; 3.12a,b; 3.14; 3.15; 3.17a,b; 4.1c мас-спектрів немає.

10. Граматичні, стилістичні помилки та описки: с. 33 («часто водиться»); с. 34 («EuOH», очевидно, замість «EtOH»); с. 82 («була не привела»); с. 40, схема 1.15 (використані стрілки таутомерної рівноваги для сполук 1.25 та 1.26, які не є таутомерами); с. 42, схема 1.16 («SH» замість «S»); «детективний» опис синтезу 5,7-диметил-ДТПМ, про вдалий синтез якого пропонується дивитися нижче, а про можливі труднощі – дивитися вище.

Тим не менш, перелічені зауваження, без сумніву, не впливають на загальну високу оцінку змісту рецензованої роботи. Робота є завершеним дослідженням в галузі піримідиновмісних сполук і їх функціональних похідних, отримані результати можуть бути використані як в лекційних курсах з органічної, елементоорганічної хімії та фізичних методів дослідження у вищих навчальних закладах, так і в роботі науково-дослідних інститутів НАН України.

### **8. Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.**

За актуальністю теми, науковою новизною, достовірністю експериментальних даних, рівнем виконання, обсягом та практичною цінністю результатів і висновків дисертаційна робота **Швець Олени Григорівни** «5-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідини та споріднені сполуки: синтез та функціоналізація» повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, викладених у «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 576 (зі змінами) та регламентуючим документам Міністерства освіти і науки України, а її автор - **Швець Олена Григорівна** заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

старший науковий співробітник

НДЧ Інституту високих технологій

Київського національного університету

імені Тараса Шевченка МОН України

кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник

Олександр ЛЯПУНОВ

Тігіш О. І.  
Тігіш О. І.  
04.02.2022 р.

