ВІДГУК

офіційного опонента

БЕЗГУБЕНКО ЛЮДМИЛИ ВАЛЕРІЇВНИ

кандидата хімічних наук, старшого наукового співробітника відділу хімії елементоорганічних сполук Інституту органічної хімії НАН України

на дисертаційну роботу **ПАВЛОВОЇ ВАЛЕРІЇ ВЯЧЕСЛАВІВНИ**

«СИНТЕЗ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ АМІДОАЛКІЛОВАНИХ 1,2-БІС(ТІОКАРБОМОЇЛ)ГІДРАЗИНІВ»,

подану на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань

10 Природничі науки

за спеціальністю 102 Хімія

Актуальність обраної теми дисертації

Пошук нових напрямків застосування перспективних реагентів у синтезі похідних N,S-вмісних гетероциклів є важливою та актуальною задачею. Її значущість зумовлена подвійним фактором: з одного боку, це сприяє розвитку фундаментальних основ реакційної здатності подібних систем, а з іншого – безпосередньо пов'язано з практичними потребами у виробництві лікарських препаратів, регуляторів росту рослин, пестицидів та інших цінних продуктів.

У дисертаційній роботі В.В. Павлової досліджено одержання нових гетероциклічних сполук з використанням амідоалкілованих 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів. Ці сполуки вирізняються широким функціональним потенціалом і є цінними будівельними блоками для гетероциклізацій. Вони дозволяють формувати просторово складні каркаси та активні центри, здатні ефективно взаємодіяти з різними біологічними мішенями, відкриваючи нові можливості для застосувань.

Актуальність цієї тематики визначається потребами сучасної органічної хімії у розширенні арсеналу структурно нових, селективно функціоналізованих N,S-вмісних гетероциклів та вдосконаленні методів їх синтезу. Варто зазначити, що у науковій літературі спостерігається дефіцит системних досліджень,

присвячених цілеспрямованому синтезу амідоалкілованих гідразинів та їх подальшій циклізації у гетероциклічні системи.

Робота В.В. Павлової є актуальною для сучасної синтетичної органічної та гетероциклічної хімії, охоплюючи як фундаментальні, так і прикладні аспекти. Синтезовані амідоалкіловані гідразини цікаві не тільки як попередники гетероциклів, а й як потенційно ефективні ліганди для координаційних комплексів з перехідними металами. Це відкриває значні перспективи їхнього використання в каталітичних процесах та розробці нових функціональних матеріалів. Отже, представлене дослідження цілком відповідає поточним науковим пріоритетам та органічно вписується у світовий контекст досліджень у галузі хімії функціональних сполук.

Мета і задачі дослідження

Метою дисертаційної роботи є розробка нових синтетичних підходів до функціоналізованих амідоалкілованих похідних 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів та дослідження їх хімічних перетворень в азото- та сірковмісні гетероцикли. Для цього передбачалося розробити надійні препаративні методи одержання N-амідоалкілованих похідних 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів виходячи з легкодоступних реагентів у контрольованих умовах синтезу. Наступним етапом було потрібно встановити закономірності хімічної поведінки одержаних сполук при взаємодії з різними реагентами – окисниками, основами, та алкілуючими агентами. В ході роботи увагу також приділено дослідженню впливу структури замісників на напрямок перебігу реакцій та їх селективність. Окремим аспектом роботи стало дослідження реакцій амідоалкілованих похідних з морфоліном, що дозволило здійснити низку нових гетероциклічних перетворень. Усі завдання логічно взаємопов'язані та послідовно виконані в дисертації. Це демонструє системний підхід, застосований для успішної реалізації поставленої мети.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної діяльності кафедри фармації та технології органічних речовин Українського державного університету науки і технологій Навчально-наукового інституту «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерства освіти і науки

України. Дослідження здійснюється в рамках реалізації таких кафедральних тем: «Методи синтезу та прогнозування фармакологічної активності нітрогенвмісних гетероциклів» (2020–2022 рр., № держреєстрації 0120U101352); «Молекулярний дизайн O,N,S-вмісних гетероциклів як перспективних біологічно активних сполук» (2023–2025 рр., № держреєстрації 0123U102431); а також у межах держбюджетної теми: «Нові принципи синтезу флуоресцентних матеріалів та біологічно активних S,N-вмісних гетероциклів» (2023–2025 рр., № держреєстрації 0123U101168). Тематика дисертаційної роботи повністю відповідає змісту в рамках цих програм і безпосередньо сприяє їх реалізації.

Структура та аналіз змісту дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 133 сторінках машинописного тексту, складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальної частини (розділи 2 та 3), висновків, списку використаних джерел (113 найменувань) та додатків (додатки А-Д).

У *вступі* чітко обґрунтовано вибір теми дисертації, визначено мету і ключові завдання дослідження, а також окреслено особистий внесок здобувача у реалізації поставлених цілей.

У *першому розділі* систематизовано літературні джерела щодо синтезу, властивостей і біологічного значення похідних 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів, а також можливостей їх хімічної модифікації.

Другий розділ містить опис розроблених препаративних методів синтезу N-амідоалкілованих 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів. У роботі наведено оптимізацію умов реакції: підбору алкілуючих агентів, температури, тривалості синтезу та стехіометрії. Результати супроводжуються таблицями виходів і спектральними характеристиками отриманих сполук, що свідчить про ретельність та системність проведених експериментальних досліджень, а також високий рівень контролю якості синтезованих речовин.

Третій розділ присвячений процесам гетероциклізації амідоалкілованих похідних 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів та дослідженню властивостей і трансформації отриманих гетероциклічних структур. Реакцією окисної десульфуризації отримано N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(R^1-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-

їл)аміно)етил)карбоксаміди і N,N'-(((1,3,4-тіадіазол-2,5-діїл)біс(азанедіїл))біс-(2,2,2-трихлоретан-1,1-діїл))дикарбоксаміди. Реакцією алкілування йодистим метилом були отримані N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксаміди. Амідоалкілування 3-аміно-1,2,4-триазолу проходить селективно, виключно за ендоциклічним атомом нітрогену N-1 з утворенням N-(1-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів. Шляхом взаємодії N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил- і N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів з морфоліном були отримані нові похідні імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу.

У *висновках* сформульовано підсумки всіх експериментальних досліджень.

Список літературних джерел налічує 113 посилань, які охоплюють широкий спектр сучасних наукових публікацій як вітчизняних, так і закордонних авторів.

Додатки містять детальні матеріали рентгеноструктурного дослідження ключових сполук, які є підтвердженням їхньої молекулярної структури та просторової будови. Крім того, у додатках наведено повні спектральні дані, таблиці з результатами експериментів та інші допоміжні матеріали, що ілюструють і доповнюють основний текст роботи. Такий обсяг інформації забезпечує прозорість дослідження і дозволяє глибше ознайомитися з методологією та результатами дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Розроблено ефективний метод синтезу нових амідоалкілованих похідних тіосемікарбазиду, алкілування яких відбувається вибірково за тіоамідним атомом Нітрогену. Зокрема, отримано раніше невідомі сполуки класу *N*-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)карбоксамідів, які виступили ключовими попередниками для подальших гетероциклічних перетворень.

Запропоновано нову стратегію побудови амідоалкілованих і бісамідоалкілованих похідних 1,3,4-тіадіазолу, що реалізована шляхом десульфуризації та послідовної функціоналізації відповідних тіокарбамоїлгідразинів. Уперше синтезовано такі раніше не описані сполуки, як:

N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(*R*¹-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксаміди, *N*-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксаміди, *N*,*N*′-(((1,3,4-тіадіазол-2,5-діїл)біс(азанедіїл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-діїл))дикарбоксаміди. Отримання цих сполук є важливим, оскільки вони містять у своїй структурі реакційно здатні функціональні фрагменти, що відкриває нові можливості для подальших хімічних модифікацій та створення складніших гетероциклічних систем.

Вперше виявлено, що амідоалкілування 3-аміно-1,2,4-тріазолу в умовах, запропонованих у роботі, відбувається винятково за ендоциклічним атомом Нітрогену N-1, що дозволило синтезувати *N*-(1-(5-аміно-1*H*-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди. Такий напрямок алкілування є важливим з точки зору регіоселективного функціонування гетероароматичних систем.

Крім того, у дисертації вперше розроблено методику синтезу раніше невідомих похідних імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу, які утворюються в результаті взаємодії *N*-(2,2,2-трихлор-1-((5-(*R*¹-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)- та *N*-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів із морфоліном.

Практичне значення отриманих результатів

Практична цінність проведеного дослідження полягає в тому, що вперше розроблено та реалізовано нові підходи до синтезу складноорганізованих амідоалкілованих похідних гідразину. Ці сполуки можуть слугувати платформами для подальших хімічних модифікацій, зокрема гетероциклізації, що відкриває перспективи для створення нових біологічно активних речовин. Зокрема, розроблені методики одержання *N*-(1-(2-карбамотіоїлгідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів, *N*-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксамідів та *N*,*N*'-(((гідразин-1,2-дикарбонотіоїл)біс(азанедіїл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-діїл))дикарбоксамідів відкривають нові можливості у плануванні синтетичних маршрутів для створення функціональних органічних матеріалів.

Особливе практичне значення має той факт, що всі розроблені методи базуються на доступних реагентах та умовах синтезу, не потребують складного

обладнання та демонструють високу відтворюваність, що робить їх придатними для масштабування в лабораторіях прикладного профілю. Запропоновані реакційні шляхи можуть бути адаптовані до технологічних процесів, зокрема у створенні гетероциклічних бібліотек із потенційною біологічною активністю.

Одержані в роботі 1,3,4-тіадіазольні похідні, що синтезуються на основі зазначених карбоксамідів, становлять окрему групу перспективних сполук для подальшої модифікації – зокрема, через реакції заміщення, циклізації або координації з іонами металів. Це відкриває широкі перспективи їх застосування у медицині (як потенційні лігандні основи для створення біоактивних координаційних комплексів), а також у матеріалознавстві (зокрема, як будівельні блоки для функціональних полімерів та сенсорних матеріалів).

Таким чином, практичне значення одержаних результатів проявляється як у прикладному використанні синтезованих сполук, так і в адаптації самих методик до ширшого кола завдань сучасної хімії.

Академічна доброчесність

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою порушень принципів академічної доброчесності не виявлено. Текст дисертації є самостійною науковою працею, що відповідає вимогам щодо академічної етики, містить належні посилання на джерела інформації, коректне цитування літературних даних і представлення результатів. Усі наведені дані, зокрема результати експериментальних досліджень, аналітичних методів та синтетичних процедур, подані з достатньою деталізацією та достовірністю, що дозволяє впевнено говорити про їх автентичність. Матеріали не містять ознак плагіату чи фальсифікації, а також не виявлено запозичень без належного зазначення джерел. Таким чином, дисертаційна робота виконана з дотриманням норм академічної доброчесності, встановлених чинним законодавством України та вимогами відповідних наукових і освітніх установ.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. За темою дисертації опубліковано 7 статей у рецензованих журналах (Q3–Q4), а також 10 тез доповідей на наукових конференціях. Така кількість і

рівень публікацій свідчать про повноцінну апробацію результатів і відповідність вимогам до дисертаційної роботи.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації

1. У схемі **2.1** описано взаємодію N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксамідів **2.4** з роданідом калію з утворенням ізотіоціанатів **2.5**. Чи спостерігали в реакційній суміші наявність інших продуктів реакцій?
2. У таблиці **2.1**, у рядках 4 і 6 зазначено, що продукт **2.14c** не був зафіксований у реакційній суміші. Чи здійснювався дослідження реакційної суміші з метою виявлення реалізації альтернативних хімічних процесів і встановлення будови сполук, що при цьому утворилися?
3. При оптимізації умов одержання сполук **2.14** (таблиця **2.1**, рядок 6) як розчинник використовували ацетон. Зважаючи на його здатність вступати у взаємодію з гідразингідратом, чи не фіксували утворення продукту, який є наслідком цієї реакції?
4. У схемі **3.2** продемонстровано утворення 1,3,4-тіадіазольних структур унаслідок циклізації 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів **2.17** та **2.18**. З огляду на особливості будови вихідних сполук та умови реакції, чи не було зафіксовано утворення в реакційній суміші продуктів альтернативного напрямку гетероциклізації, таких як похідні оксадіазину або споріднених гетероциклів?
5. В роботі наявні поодинокі помилки друку, наприклад, с. 2, 21, 24, 29, 44, 57.
6. Згідно наказу Міністерства освіти і науки України № 40, пункт 9 від 12.01.2017 при обговоренні результатів дисертації мають бути зроблені посилання на всі роботи автора дисертації, дані роботи також мають бути процитовані в загальному переліку використаних джерел, що, на жаль, не було зроблено авторкою.
7. Було б бажано наводити на схемах виходи всіх синтезованих сполук, що значно полегшує читачу сприйняття інформації.

8. Варто зауважити, що за нормами використання нової номенклатури назви атомів Сульфуру та Нітрогену повинні бути написані з великої літери, що не завжди зроблено в дисертаційній роботі, наприклад с. 18.

Водночас, вважаю, що вказані зауваження не зачіпають суті роботи, її принципових положень та висновків і не впливають на її наукову цінність, справляючи загалом гарне враження.

Загальний висновок та оцінка дисертації

Дисертаційна робота Павлової Валерії Вячеславівни «Синтез та гетероциклізації амідоалкілованих 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів» є завершеною і самостійною науковою працею, яка за актуальністю теми, а також з огляду на її новизну та обґрунтованість наукових результатів, що мають теоретичне та практичне значення, і повноцінно відображені в наукових публікаціях, відповідає спеціальності Дисертаційна робота відповідає вимогам, визначеним Наказом Міністерства освіти та науки України від 12.07.2017 р. № 40 та постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження порядку присудження ступеня доктора філософії», а її автор Павлова Валерія Вячеславівна заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія у галузі знань 10 – Природничі науки.

Офіційний опонент:
старший науковий співробітник
відділу хімії елементоорганічних сполук
Інституту органічної хімії НАН України
кандидат хімічних наук Людмила БЕЗГУБЕНКО

Підпис Безгубенко Л. В.
кандидата хімічних наук
ЗАСВІДЧУЮ:
Вчений секретар
Інституту органічної хімії
Національної академії наук України
«10» липня 2025 р.