

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Заровної Ірини Сергійовни

«СУЛЬФОЛАНВМІСНІ АМІНОСПИРТИ ТА СУЛЬФОНАМІДИ. СИНТЕЗ ТА
ВЛАСТИВОСТІ»

представленої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за
спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія

Дисертаційна робота Заровної І.С. присвячена синтезу та вивченню властивостей похідних 3,4-епоксисульфолану. Зокрема, значну увагу приділено реакціям 3,4-епоксисульфолану з аміаком та каркасами амінами. Докладне вивчення просторової будови одержаних сполук та механізму перетворень продуктів реакцій має суттєве теоретичне та практичне значення. Це пов'язано з тим, що сполуки, які мають в своєму складі сульфоланову структуру виявляють широкий спектр фармакологічних властивостей та застосовуються в якості медичних препаратів. Зважаючи на те, що 3,4-епоксисульфолан є досить доступною речовиною, синтез на його основі сполук, які мають практичне значення є також економічно обґрунтованим. Все це свідчить про те, що тему дисертаційної роботи Заровної І.С. варто визнати актуальною як у теоретичному, так і в практичному сенсі.

Дисертаційна робота Заровної І.С. викладена на 235 сторінках і складається з вступу, шести розділів, експериментальної частини, висновків, списку використаних літературних джерел, що нараховує 361 найменування та додатків на 27 сторінках. В додатках наведено деякі спектри ЯМР та результати фармакологічних досліджень. Дослідження виконувалися відповідно до планів Міністерства освіти і науки України. Основний зміст дисертації відображений в 6 статтях, надрукованих в профільних журналах, в тому числі у закордонних та повідомлено на багатьох міжнародних конференціях, одержано 2 патенти України.

У вступі автором стисло обґрунтована актуальність дисертаційної роботи, сформульована її мета і завдання, відображена наукова новизна та практична цінність отриманих результатів.

В літературному огляді, викладеному на 31 сторінці, автором проаналізовано стан наукової проблеми, окреслені основні методи синтезу цільових сполук та їх відомі властивості. Детально розглянуті реакції 3,4-епоксисульфолану, деяких структурно схожих аналогів з амінами та будова одержаних сполук. Біля третини літературного огляду присвячено аналізу структур похідних сульфолану, які мають біологічну активність. Автором в літературному огляді проаналізовано 160 літературних джерел, а зроблені висновки дозволили окреслити невирішені проблеми.

Другий розділ дисертаційної роботи Заровної І.С. присвячено вивченню реакції 3,4-епоксисульфолану з амінами та дослідженню механізму перебігу цього процесу. Ідея автора полягала в поєднанні сульфоланового циклу та каркасних амінів, які, як відомо, виявляють різноманітну біологічну дію. Важливим досягненням автору є доведення структур продуктів взаємодії 3,4-епоксисульфолану з аміаком, що дозволило не тільки виправити помилки, які були зроблені деякими авторами в минулому, але й отримати цілу низку нових сполук. Для доведення структури Заровна І.С. використала метод рентгеноструктурного аналізу, що є найбільш переконливим методом. Автор не зупинилась на цьому, а й розробила досить вдалий метод вилучення з реакційної суміші ізомерних *цис*-, *транс*- аміноспиртів.

Синтетична частина роботи, яка присвячена реакції 3,4-диепоксисульфолану з каркасними амінами виконана на високому рівні, будова одержаних сполук переконливо доведена та не викликає сумнівів. В деяких випадках автору вдалося вирішити досить складну проблему отримання в індивідуальному стані *цис*-, *транс*- продуктів. Автором досліджено вплив розчинника і надлишку аміну на вихід продуктів та їх співвідношення в реакційній суміші. Ці результати дозволили автору знайти оптимальні умови синтезу цільових сполук. Але застосування цих

результатів для визначення механізму перебігу реакції не є зовсім коректними. Зважаючи на те, що кінетичні дослідження не були проведені, твердження щодо бімолекулярності процесу та впливу розчинника без аналізу кислотно-основних властивостей (розчинника та реагентів) не є переконливими, хоча і достатньо імовірними. Навряд чи можна погодитись, що в умовах послідовно-паралельних реакцій підвищення виходу *cis*-ізомеру є наслідком закону діючих мас (стор.52). Незрозуміло, що має на увазі автор щодо утворення гідроксид іонів при реакції в пропанолі-2. Фраза про наявність «специфічної сольватації відповідного перехідного комплексу» (стор.53) не несе ніякої інформації. Дуже кумедним є посилання на «зелену хімію» (стор.55) коли йдеться про реакцію з надлишком аміну. Інтерпретація спектру сполук 13а,б (стор.130) не збігається з малюнком А1 (стор.208 додатку). Наприклад, рецензент не бачить на малюнку А1 дублету дублетів біля 4.36 м.д.

Ретельне квантово-хімічне дослідження процесу приєднання амінів є суттєвим досягненням автора. Більшість висновків є обґрунтованими і не викликають заперечень. Але автором не наведено як було розраховано співвідношення констант швидкості за різними шляхами (наприклад, $k_E/k_D = 1.77$, стор. 64).

В третьому розділі дисертаційної роботи досліджено реакції синтезованих автором аміноспиртів різної будови. Велику увагу приділено утворенню оксадолідинів та механізму цих реакцій. Автором застосовано багато різноманітних інструментальних методів для доведення просторової будови та вивчення таутомерії синтезованих сполук. Наведені дані свідчать про високу кваліфікацію автора та не викликають сумнівів. Органічне поєднання розрахунків та експериментальних даних дозволяють використовувати отримані результати для доведення структури похідних аміноспиртів. Важливо зазначити, що ці результати, поєднані з РСА дозволили автору уточнити будову деяких продуктів, які отримані іншими дослідниками. Нажаль рецензент не знайомий з АІМ теорією Бейдера, тому

оцінити знайдений автором водневий зв'язок між Гідрогеном аміногрупи та Оксигеном сульфонильної завдяки існуванню «критичних точок типу (3,-1)» (стор.93) важко. В цілому третій розділ справляє дуже позитивне враження.

Четвертий та п'ятий розділи дисертаційної роботи Заровної І.С. є невеликими за обсягом, але незважаючи на те, що вони дещо випадають з концепції роботи, отримані результати слід визнати вагомими з точки зору пошуку нових біологічно активних сполук.

Шостий розділ роботи є дуже важливим тому що він містить результати дослідження біологічної активності синтезованих сполук. Отримані дані свідчать про те, що серед похідних сульфолану знайдено багато таких, які потребують подальших досліджень та є дуже перспективними об'єктами. Це ще раз доводить актуальність поставленої мети. Але, нажаль, автором не зроблено навіть спроби дослідити вплив *cis*-, *trans*- конфігурації сполук на їх біологічну дію. Це було б дуже доречно, адже саме синтезу та співвідношенню цих ізомерів присвячено значну частину роботи.

Експериментальна частина дисертаційної роботи дуже велика (40 сторінок), викладена ґрунтовно, що дозволяє оцінити умови одержання та доведення структури синтезованих сполук. Викликає питання як автором було здійснено проявлення парами воду на пластинках з УФ індикатором.

Слід зробити деякі загальні зауваження щодо роботи. Опис частини ЯМР спектрів викликає питання що до КССВ, які чомусь відрізняються для пов'язаних мультиплетів. В авторефераті та тексті дисертації автор використовує нумерацію, як римськими, так і арабськими цифрами. Це досить незручно, і незрозуміло навіщо таку нумерацію використано. В деяких частинах синтетичної частини роботи, автор акцентує увагу на позитивний вплив мікрохвильового та ультразвукового (в гомогенних системах) випромінювання, але не пояснює причини такого впливу.

Висновки, наведені наприкінці дисертаційної роботи, правильно відбивають досягнення здобувача.

Оцінюючи дисертацію в цілому, слід зазначити, що вона виконана на високому теоретичному й експериментальному рівні, отримані результати відрізняються новизною й нетривіальні, автор володіє синтетичним і теоретичним апаратом органічної хімії та правильно його використовує. Зміст роботи викладено стисло, її легко читати та аналізувати. Особливо слід відзначити велику кількість сполук, які були одержані автором вперше. Використані в роботі інструментальні методи дослідження сучасні, виконані на високому рівні, їх застосування обґрунтовано та правильно інтерпретовано.

Висловлені зауваження не носять принципового характеру, а відзначені недоліки не знижують загальної цінності представленої наукової праці.

Автореферат відповідає змісту дисертації. Матеріал дисертаційної роботи досить повно відбитий в опублікованих роботах.

В цілому дисертаційна робота Заровної І.С. «Сульфоланвмісні аміноспирти та сульфонаміди. Синтез та властивості», являє собою закінчену науково-дослідну роботу, відповідає вимогам п. 9, 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за фахом 02.00.03 - органічна хімія, а її автор заслуговує присудження ступеня кандидата хімічних наук.

Офіційний опонент:

Доктор хімічних наук, професор,
провідний інженер кафедри технології
органічних речовин та фармацевтичних
препаратів ДНУЗ «Український державний
хіміко-технологічний університет»


Бурмістров К.С.

Вірашівська
О.В. Осміна

