

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Заровної Ірини Сергіївни

«СУЛЬФОЛАНВМІСНІ АМІНОСПИРТИ ТА СУЛЬФОНАМІДИ.

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ»,

представленої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

за спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія

Актуальність теми. Сполуки з сульфолановим циклом, як і каркасні сполуки, зокрема з норборнановим, норборненовим та адамантановим фрагментами, часто виявляють фармакологічний ефект різнонаправленої дії, тому мають перспективу як потенційні лікарські препарати, а також, що важливо, є промислово доступними. Крім того, такі сполуки використовуються при проведенні оптимізації структур лікарських засобів, а також для дослідження зв'язку «структура-активність». Аміноспирти мають велике практичне значення, в тому числі, як білдінг-блоки в органічному синтезі та як біологічно активні сполуки. Отже, розробка зручних і простих методик одержання сульфоланвмісних сульфонамідів та аміноспиртів з каркасними фрагментами та їх похідних має практичний інтерес.

Відомо, що аміноліз епоксидних сполук, конденсованих з різними п'ятичленими циклами, приводить виключно до *транс*-аміноспиртів. На відміну від них, у випадку 3,4-епоксисульфолану утворюється суміш ізомерних *цис*- і *транс*-продуктів. Ряд питань, пов'язаних з механізмом реакції амінолізу та стереохімічними особливостями будови продуктів, які утворюються, залишаються відкритими. Незважаючи на досить велику кількість робіт останніх років, присвячених дослідженню біологічної активності сульфоланвмісних аміноспиртів та їх похідних, відомий десяток робіт, присвячених хімії цих сполук, які не дають однозначного уявлення про особливості реакційної здатності таких молекул, та часто мають суперечливі дані. Тому проведення систематичних досліджень в цій галузі є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота проводилась у відповідності з науково-дослідною тематикою кафедри органічної хімії Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара в межах держбюджетних тем № 0110u001293 “Похідні каркасних амінів і кислот в синтезі нових аліциклічних і гетероциклічних сполук. Експериментальне та теоретичне дослідження” та № 0113u003036 “Направлений синтез біологічно важливих гетероциклів та відкритих гетероатомних структур на основі промисловодоступних дієнів”, гранта Президента України № 0113u007293 “Нові гетероциклічні сполуки, анельовані або заміщені поліциклічними каркасними фрагментами. Синтез та *in vivo* активність”.

Наукова новизна отриманих результатів. Основні результати, що подані у дисертаційній роботі, відповідають критерію новизни у досліджуваній області хімії. Серед важливих елементів новизни представленої роботи слід відзначити, що автором вперше достовірно встановлена конфігурація *транс*- і *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів, тоді як раніше ряд авторів ґрунтуючись лише на припущеній в роботах 40-60-х років ХХ століття конфігурації цих сполук, досліджували їх хімічні властивості і біологічну активність. Дисертантом проведене комплексне експериментальне та теоретичне дослідження механізму амінолізу 3,4-епоксисульфолану водним розчином аміаку. В даній роботі проведене порівняння реакційної здатності ізомерних віцинальних *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів та їх похідних в реакціях гетероциклізації (утворення оксазолінів, оксазолідинів, оксазолідинонів, морфолінонів) та синтезовані нові біциклічні гетероциклічні системи, зокрема, тетрагідротіофен-1,1-діоксид, анельований оксазоліновим або морфоліноновим циклами. Вперше показані особливості таутомерних перетворень імінів сульфоланового ряду, зокрема їх здатність до імін-імінної таутомерії. Подальшого розвитку набуло вивчення фармакологічної активності сульфоланвмісних сполук, а саме, досліджено їх протиракову, протимікробну та протигрибкову, нейротропну дію.

Теоретичне і практичне значення роботи. В дисертації показані можливості подальшого використання в органічному синтезі продуктів амінолізу 3,4-епоксисульфолану, розроблено зручні і прості методики одержання сульфоланвмісних аміноспиртів та сульфонамідів, в тому числі з каркасними фрагментами, сульфоланвмісних сульфохлоридів та ряду оксазагетероциклів. Автором виявлені особливості реакційної здатності *транс*- і *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів в реакціях з деякими електрофілами; охарактеризовано їх здатність до гетероциклізації. Показані особливості таутомерних перетворень сульфоланвмісних імінів, що є важливим при плануванні шляху синтезу ряду сполук. Отримані результати можуть бути використані при пошуку нових фармпрепаратів, адже знайдені нові сульфоланвмісні сульфонаміди, аміноспирти та їх похідні, які проявляють біологічну активність.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Треба відзначити, що всі дослідження виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних фізико-хімічних методів (ІЧ-спектроскопія, спектроскопія ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{19}F , методики АРТ, NOE, NOESY, COSY, HMBC, HSQC), мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз), на прохання дисертанта проведені квантово-хімічні розрахунки на сучасному рівні (метод функціоналу густини, наближення M06-2X/6-31++G**, PBE1PPE/6-31G^{##}, BHandHLYP/6-311++G(d,p)). Автором одержано та узагальнено великий за об'ємом матеріал, опис якого міститься в п'яти розділах. Усі наукові положення, сформульовані в дисертації, базуються на отриманих експериментальних даних є логічними та і добре обґрунтованими. Враховуючи вищенаведене є підстави вважати, що отримані результати є цілком достовірними, а дослідження - відповідним до сучасного стану розвитку органічної хімії.

Загальна оцінка змісту дисертації, зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота складається зі вступу, 7 розділів, висновків, списку використаної

літератури (361 джерело); викладена на 235 сторінках, з яких 28 сторінок додатку; містить 10 таблиць, 72 схеми та 15 рисунків.

Вступ містить всі необхідні складові частини і повністю відповідає чинним вимогам.

В першому розділі (літературний огляд) кваліфіковано розглянуто та проаналізовано наявну літературу (близько 150 джерел) щодо синтезу та властивостей продуктів амінолізу 3,4-епоксисульфолану, а також дані щодо біологічної активності сульфоланвмісних аміноспиртів і продуктів їх перетворень. При цьому увагу зосереджено не тільки на наявних даних щодо реакції амінолізу, а й на геометрії сульфоланвмісних біциклів, згідно до мети дослідження; переконливо показано, що тема роботи є актуальною.

Другий розділ присвячено амінолізу 3,4-епоксисульфолану. Зокрема, описано синтез аміноспиртів з каркасними фрагментами, досліджено особливості будови *цис*- і *транс*-продуктів (досліди ЯЕО та РСА). Також проведено варіювання умов проведення амінолізу з метою встановлення факторів, що впливають на перебіг реакції. Вдало залучені квантово-хімічні розрахунки для дослідження механізму амінолізу.

Третій розділ є найбільшим за обсягом, оскільки в ньому проведене порівняння реакційної здатності ізомерних віцинальних *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів та їх похідних в реакціях гетероциклізації (утворення оксазолінів, оксазолідинів, оксазолідинонів, морфолінонів). З огляду на особливості структури вихідних аміноспиртів, ряд апробованих методик синтезу не приводили до замикання циклів. При цьому варто відзначити, що автором проведений аналіз усіх дослідів, що дозволило сприймати ряд проведених експериментів не як набір розрізнених даних (вдалих чи невдалих спроб циклізації), а як комплексне дослідження особливостей реакційної здатності ізомерних аміноспиртів, в результаті були встановлені основні фактори, що є необхідними для синтезу тетрагідротіофен-1,1-діоксиду, анельованого оксазоліновим, оксазолідиновим, оксазолідиноновим або морфоліноновим циклами. Логічний висновок щодо геометрії

сульфоланвмісних п'ятичленних біциклів зроблено на основі літературних та отриманих даних (дані РСА *транс*- та *цис*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів, досліди ЯЕО), і виправлено наявні в літературі помилки з цього приводу.

Четвертий розділ присвячено синтезу амінів, сульфохлоридів та каркасних сульфонамідів сульфоланового ряду. **П'ятий розділ** присвячено синтезу потенційно біологічно активних сполук з каркасними фрагментами. Обидва розділи є суто синтетичними і не містять дискусійних питань.

У **шостому розділі** розглянуто дані щодо фармакологічної активності (протипухлинна, протимікробна, протигрибкова, нейротропна) синтезованих сполук.

У **сьомому розділі** представлено експериментальну частину попередніх розділів: описано методики проведення хімічних експериментів, умови запису спектрів ГЧ та ЯМР ^1H , ^{13}C , дані РСА, наведено характеристики отриманих сполук.

Висновки до роботи загалом викладені послідовно, змістовно, в них кваліфіковано узагальнені одержані результати; відповідають меті і завданням дослідження.

Зауваження щодо роботи

1. При зазначенні наукової новизни одержаних результатів автор 5 разів поспіль вживає слово «вперше», що є недоречним (достатньо було написати одне речення). Такі вживання слова «вперше» або призводять до тавтологій або взагалі набувають абсурдного змісту, зокрема у фразі «вперше синтезовані нові біциклічні гетероциклічні системи» можна подумати що за всю історію хімії ніхто раніше не отримував біциклічні гетероциклічні системи.

2. До практичного значення одержаних результатів автором не віднесений найважливіший здобуток роботи – вперше отримані логічні пояснення утворення біциклів та їх геометрія (ряд опублікованих раніше в літературі даних з цього приводу були досить суперечливими та часто помилковими).

3. В літературному огляді наведені опубліковані раніше помилкові дані з статей щодо конфігурації *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфолану. При цьому не

було підкреслено помилковість висновків авторів (це відзначено лише в другому та третьому розділах роботи), тому матеріал сприймаються читачем як достовірний, що неприпустимо. Варто було би взагалі чіткіше розрізнити в літературному огляді ОДНОЗНАЧНО доведені структури *цис* або *транс*, продуктів амінолізу, та ті що не були однозначно доведені. Всі структури не підтвержені РСА варто характеризувати як «автори вважали» або «було запропоновано».

4. Сполука 1.70a має *цис* а сполуки конфігурація сполук 1.70 б-д на схемі не уточнена. Ці сполуки мають маю *цис* або *транс* конфігурацію? Якщо це суміш то чому?

5. На схемі 3.8 (с.85) позначені умови і, ii як ті, що приводять до замикання оксазолідинону. При цьому в тексті обговорення результатів починається з умов iii (невдалих експериментів) і далі до умов xii, а перші на номерами умови дослідів обговорені останніми в кінці наступної сторінки. Треба або поміняти нумерацію або порядок обговорення.

6. Не наголошено, що схема 3.9 (с. 88) є повністю помилковою, бо відображає перетворення на основі припущеної в літературі конфігурації *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфолану, що була спростована автором дисертації.

7. В експериментальній частині роботи в багатьох випадках при наведенні даних R_f при хроматографічному розділенні речовин не вказано елюент.

Висловлені зауваження не носять принципового характеру, а відзначені недоліки не піддають сумніву принципові положення та не знижують загальної цінності представленої дисертаційної роботи.

Загальна оцінка роботи. В цілому робота є цілісним дослідженням, яке виконане на досить високому теоретичному і експериментальному рівні, та являє собою закінчену оригінальну науково-дослідну роботу. Результати дослідження мають безсумнівне практичне значення. Матеріал викладено чітко, грамотно, логічно. Використані автором інструментальні методи дослідження виконані на високому сучасному рівні, їх застосування обґрунтовано, отримані дані правильно інтерпретовано. В синтетичній по своїй суті дисертації вдало та

доречно застосовані квантово-хімічні розрахунки. Позитивним є наявність досліджень фармакологічної активності ряду синтезованих сполук. Автор професійно володіє синтетичним і теоретичним апаратом органічної хімії.

Основні результати дисертаційної роботи повністю розкриті в авторефераті та відображені у 6 статтях, 2 патентах України та тезах 8 доповідей. Основні результати роботи оприлюднені на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях. виконана на високому рівні і відповідає всім вимогам, які висуваються при виконанні кандидатських дисертацій.

Вважаю, що дисертаційна робота Заровної Ірини Сергіївни на тему «СУЛЬФОЛАНВМІСНІ АМІНОСПИРТИ ТА СУЛЬФОНАМІДИ. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ» відповідає вимогам п.9, 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 №567, щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю – 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

старший науковий співробітник відділу
хімії фтороорганічних сполук
Інституту органічної хімії НАН України,
к.х.н., с.н.с.

 Петко К. І.

