

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Пальчикова Віталія Олександровича **“Оксагетероциклічні та відкриті
гетероатомні сполуки на основі епоксидних похідних”**,
представлену на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за
спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія.

Особливою рисою сучасної органічної хімії є перенесення головних акцентів наукових досліджень з визначення будови й реакційної здатності сполук на прогнозований пошук нових речовин із заданими властивостями. Проблема, яка вирішується в дисертації, полягає у визначенні можливостей та конкретних умов перетворення доступних епоксидних сполук та їх найближчих похідних у різноманітні аза- та оксагетероциклічні сполуки. Даний факт набуває актуальності з огляду на те, що абсолютна більшість всіх природних та синтетичних біологічно активних сполук включають гетероциклічну складову як субструктурну одиницю, а п'яти- та шестичленні гетероцикли входять до складу двох третин найбільш уживаних синтетичних лікарських препаратів. Зручними вихідними сполуками для синтезу N,O-вмісних гетероциклів різного розміру є аміноспирти. Найбільш розповсюдженим підходом для одержання віцинальних аміноспиртів є аміноліз епоксидів, в той час як аміноліз діепоксидів – це перспективний та малодосліджений шлях до утворення нових азаполіциклічних каркасних систем. Створення нових молекулярних платформ за рахунок розроблених у цьому дослідженні методів синтезу каркасних амінів та аміноспиртів, циклічних сульфонів, піперидинів, 1,3-оксазолінів, 1,3-оксазолідинів, 1,3-оксазолідин-2-онів, морфолінів надає нові можливості та варіативний матеріал для пошуку біологічно активних речовин певного типу дії (анальгетичної, протисудомної, антигіпоксичної, протиракової тощо). Висока ліпофільність бі- та трициклічних остовів надає великій кількості заміщених норборненів, норборнанів, адамантанів та подібних до них більш складних гетерополіциклічних систем здатність проникати через мембрани клітин і, як наслідок, високу біологічну активність. В рамках раціонального дизайну ліків, каркасні (поліедричні) сполуки відносяться до найбільш затребуваних серед неплоских молекул. Тому розробка і вдосконалення методів перетворення доступних епоксидних сполук та їх найближчих похідних у різні аза- та оксагетероциклічні системи, в тому числі каркасні (поліедричні) сполуки – є

актуальним науковим завданням як у практичному, так і теоретичному аспекті.

Про *важливість і актуальність* дисертації В.О. Пальчикова свідчить, зокрема, і те, що тематика його дослідження пов'язана з науковим напрямом кафедри органічної хімії Дніпровського університету імені Олеся Гончара. Робота виконувалась згідно з науково-дослідною програмою Міністерства освіти і науки України та є частиною досліджень, проведених у відповідності до держбюджетних тем 2007-2018 рр. «Аліциклічні та гетероциклічні оксигено- та нітрогеновмісні сполуки. Синтез, структура, реакційна здатність» (№ 0107U000533), «Похідні каркасних амінів і кислот в синтезі нових аліциклічних і гетероциклічних сполук. Експериментальне та теоретичне дослідження» (№ 0110U001293), «Направлений синтез біологічно важливих гетероциклів та відкритих гетероатомних структур на основі промисловодоступних дієнів» (№ 0113U003036), «Нові біологічно-активні та енергоємні гетерополіциклічні сполуки. Синтез, модифікація, теоретичне моделювання властивостей та процесів трансформації» (№ 0116U001520), гранту Президента України для підтримки наукових досліджень молодих вчених «Нові гетероциклічні сполуки, анельовані або заміщені поліциклічними каркасними фрагментами. Синтез та *in vivo* активність» 2013 р. (№ 0113U007293), гранту МОН України на стажування у Оксфордському університеті (Великобританія, 2012-2013 рр.).

Автор поставив собі за *мету* розробку підходів до синтезу нових оксазагетероциклів шляхом встановлення зв'язку між структурою аміноспиртових похідних термінальних і конденсованих епоксидів та напрямками їхньої гетероциклізації. Для реалізації цієї мети було передбачено оптимізацію умов синтезу нових 2,3-епоксипропільних похідних сульфонамідів та сульфонілсечовин з каркасними фрагментами норборнену, норборнану та адамантану; визначення складу продуктів взаємодії гліцидилових етерів та гліцидилсульфонамідів з бі- та трициклічними каркасними амінами; встановлення впливу умов амінолізу 3,4-епоксисульфолану та діепоксиду дициклопентадієну на структуру та склад продуктів; розробка методів циклізації первинних продуктів амінолізу 4-нітрофенілоксирану, 4-нітрофенілгліцидилового етеру та 3,4-епоксисульфолану в 1,3-оксазоліни, 1,3-оксазолідини, 1,3-оксазолідин-2-они, морфоліни та їх карбонільвмісні аналоги; вивчення особливостей утворення 5-6 членних оксазагетероциклів на основі відповідних віцинальних аміноспиртів; вивчення реакційної здатності кетонів ряду тетрагідротіопіран-1,1-діоксиду по

відношенню до віцинальних аміноспиртів та алкінілепоксидів при формуванні нових оксазолідин-2-онів, азиридинів, фуранів; з'ясування профілю біологічної активності ряду одержаних сполук та встановлення зв'язку між їх біологічною дією та будовою.

Слід зазначити, що поставлену мету дисертантом було досягнуто. В результаті проведених В.О.Пальчиковим досліджень розвинуто **новий науковий напрям** – цілеспрямований синтез епоксидних сполук на основі ряду каркасних карбокс- та сульфонамідів, сульфонілсечовин, хімічна поведінка яких залежить головним чином від просторової доступності реакційного центра та його кислотності. **Наукова новизна роботи** полягає в наступному: вперше показано, що при взаємодії еквімольних кількостей первинних амінів з арилгліцидиловими естерами, разом з аміноспиртами утворюються амінодіоли; класичне S_N2 -розкриття циклу вихідного оксирану конкурує з ароматичним нуклеофільним заміщенням S_NAr , продуктом якого є відповідний N-заміщений динітроанілін; аміноліз 3,4-епоксисульфолану амоніаком проходить стадію основно-каталізованої ізомеризації в 4-гідрокси-2-сульфолен з подальшими конкуруючими процесами його димеризації та приєднання молекул аміну та гідроксид-аніонів до активованого подвійного зв'язку з утворенням сумішей *цис/транс*-аміноспиртів та дигідроксисульфоланів; реакції вінільного нуклеофільного заміщення мічених дейтерієм біциклічних метиленазиридинів з вінілмагнійбромідом та диметилкупратом літію протікають відповідно до стереохімії $S_NV\pi$ механізму. Вперше показано різну регіоселективність амінолізу діепоксиду дициклопентадієну бензиламіном та амоніаком; розроблено декілька альтернативних методів синтезу біологічно-важливої природної сполуки «HEFS» (5-етил-2-гексилфуран-3-сульфо кислота), один з яких включає малодосліджену реакцію циклоізомеризації алкінілепоксидів, яка індукується бромід-катионом.

Одержані експериментальні данні мають **практичне значення** оскільки дозволили розробити препаративні методи синтезу нових тетрагідротіофен-1,1-діоксидів, анельованих 1,3-оксазоліновим, 1,3-оксазолідиновим, 1,3,5-діоксазепановим, 1,3,5-оксадіазепановим, 1,3-оксазолідин-2-оновим та морфоліноновим фрагментами; новий двостадійний метод синтезу аміноспиртів, які включають тетрагідротіопіран-1,1-діоксидний фрагмент; однореакторний метод синтезу каркасних аналогів природного імуностимулятора Цитоксазону та антидепресанта Толоксатону; препаративний мультиграмовий метод синтезу нових білдинг-блоків на основі діепоксиду дициклопентадієну; метод синтезу мічених дейтерієм біциклічних

метиленазиридинів для поглибленого вивчення хемо-, регіо- та стереохімічних особливостей їх реакцій; препаративні методики синтезу ряду нових оксазагетероциклічних сполук, частина яких в *in vivo* та *in vitro* тестах виявила біологічну активність (анальгетичну, транквілізуючу, протизапальну, протисудомну, антигіпоксичну, протимікробну, протиракову).

Дисертаційна робота В.О. Пальчикова “Оксагетероциклічні та відкриті гетероатомні сполуки на основі епоксидних похідних” має традиційну *структуру* і складається із вступу, сьоми розділів тексту, висновків, списку цитованої літератури, який містить 484 джерел. Матеріал викладено на 452 сторінках, з яких 79 сторінки займають додатки, включає 162 схеми, 35 рисунків та 12 таблиць.

У «**Вступі**» автор досить чітко обгрунтував актуальність та сформулював мету роботи, важливість, наукову новизну, практичне значення та відповідність поставлених завдань рівню докторської дисертацій в галузі хімічних наук, зокрема в органічній хімії.

Перший розділ – це аналітичний огляд літератури з аміноспиртів з каркасними фрагментами та їх оксазагетероциклічних похідних. Проведено аналіз 484 літературних першоджерела за темою дисертаційної роботи. В основному це видання 2000-х – 2017-х років, але є посилання і на більш пізні публікації. Більша частина – це закордонні публікації англійською мовою. Огляд досить структурований і дає аналіз методів одержання аміноспиртів, які включають каркасні фрагменти, їх оксазагетероциклічних похідних та споріднених систем. Обгрунтована необхідність проведення досліджень амінолізу діепоксидів, синтезу нових неароматичних оксазагетероциклів. Детальний аналіз літературних даних дозволив автору визначитись із завданнями досліджень.

Другий розділ присвячений особливостям синтезу нових гліцидильних (2,3-епоксипропільних) похідних сульфонамідів з фрагментами норборнену, норборнану та адамантану, квантово-хімічному дослідженню взаємодії каркасних сульфонамідів з епіхлоргідринном. Показано, що реакційна здатність сульфонамідів, сульфонілсечовин та карбоксамідів у реакції гліцидилювання суттєво збільшується з віддаленням реакційного центра від каркасного фрагмента (зниження стеричного фактора) та, в меншій мірі, зі зростанням основності атома Нітрогену NH-групи. Встановлено ряд зниження реакційної здатності амідів у реакції гліцидилювання. Вивчення двовимірних спектрів ЯМР гліцидильних похідних сульфонамідів дозволило встановити послідовність розміщення сигналів ядер ^1H найбільш складного для віднесення гліцидильного фрагмента.

Третій розділ присвячений синтезу віцинальних аміноспиртів з бі-, три- та тетрациклічними каркасними фрагментами. На основі арилгліцидилових етерів та N-гліцидилсульфонамідів здійснено синтез нових аміноспиртів з каркасними фрагментами норборнену, норборнану та адамантану. Встановлено, що на відміну від N-гліцидилсульфонамідів аміноліз O-гліцидильних похідних еквімолярною кількістю аміну дає два продукти – аміноспирт та амінодіоли. Квантово-хімічними методами підтверджено наявність додаткової стабілізації перехідного стану в реакції амін-гліцидиловий етер, яка може бути причиною утворення амінодіолів. При амінолізі 2,4-динітрофенілгліцидилового етеру описано перший випадок ароматичного нуклеофільного заміщення гліцидильного фрагмента, що конкурує з "класичним" S_N2 -розкриттям циклу вихідного оксирану під дією аміну.

Аміноліз 3,4-епоксисульфолану водним амоніаком включає стадію ізомеризації в 4-гідрокси-2-сульфолен з подальшими конкуруючими процесами димеризації і приєднання нуклеофілів до активованого подвійного зв'язку та приводить до утворення суміші п'яти продуктів з перевагою стереоізомерних *цис*- та *транс*-аміноспиртів. Синтезовані нові сульфоланвмісні каркасні аміноспирти та водорозчинні *транс*-гідроксисульфонаміди. Аміноліз діепоксиду дициклопентадієну амоніаком та бензиламіном відбувається як хемоселективна трансформація епоксидциклопентанового фрагмента, що приводить у випадку бензиламіну до утворення суміші регіоізомерних аміноспиртів, похідних 2-азабіцикло [3.3.1]нонанового ряду, у випадку амоніаку також утворюється аміноспирт 6-азабіцикло [3.2.1]октанового ряду.

Регіохімію амінолізу епоксидів та структуру цільових сполук підтверджено вимірюванням спектрів ЯМР 1H , ^{13}C , DEPT, COSY, NOESY, HMQC та HMBC.

У четвертому розділі наведено результати досліджень умов синтезу оксагетероциклічних похідних на основі віцинальних спиртів, обговорено особливості синтезу п'яти- та шестичленних циклів, з яких оксагетероциклічні похідні каркасних аміноспиртів практично не досліджено. На основі 2-аміно-1-(4-нітрофеніл)етанолу та його норборненвмісного аналогу в реакціях із рядом «циклізуючих» реагентів синтезовано нові оксагетероциклічні похідні 4-нітрофенілоксирану, відповідні 1,3-оксазолідини, 1,3-оксазолін-2-они, морфолін-2- та 3-они, морфолін-2,3-діони. Розроблено синтез N-заміщених 2,6-*bis*(арилоксиметил)

морфолінів в умовах реакції Міцунобу та піперазинів. Проаналізовано особливості гетероциклізації при взаємодії *цис*- і *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів з низкою електрофільних реагентів. Показано, що реакції β - та γ -кетосульфоланів з N-заміщеними аміноспиртами є методом синтезу нових спіросполук: 1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксидів та 1-окса-8-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-8,8-діоксинів, відновлення яких є новим методом синтезу аміноспиртів із тетрагідротіопіран-1,1-діоксидним фрагментом. На основі доступних біциклічних каркасних амінів та епіхлоргідрину запропоновано метод синтезу аналогів імуностимулятора Цитоксазону та антидепресанта Толоксатону. Показано, що як і в реакції гліцидилування каркасних сульфонамідів, стеричні чинники мають вирішальний вплив на проходження реакції з епіхлоргідрином.

П'ятий розділ В.О. Пальчиков присвятив дослідженню особливостей участі алкінілепоксидів у каталітичному синтезі азиридинів, оксазолідин-2-онів та фуранів. З метою дослідження стереохімічних особливостей поведінки біциклічних метиленазиридинів у реакції вільного нуклеофільного заміщення було розроблено метод синтезу мічених дейтерієм азиридинів. Показано, що S_NV реакції метиленазиридинів з вінілмагнійбромідом та диметилкупратом літію протікають відповідно до стереохімії $S_NVл$ механізму, а мінорними продуктами є 5-(бут-3-ен-1-іл)-6-R-4-метил-5,6-дигідро-2H-1,3-оксазін-2-они. Показано, що аміноліз метиленазиридинів первинними амінами протікає хемоселективно по оксазолідин-2-оновому фрагменту з утворенням відповідних метиленазиридиносечовин із структурою, близькою до відомих протиракових агентів. Розроблено декілька альтернативних методів синтезу біологічно важливої природної сполуки 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфоїкислоти, один з яких включає малодосліджену реакцію циклоізомеризації алкінілепоксидів, яка індукується бромід-катионом.

У шостому розділі наведено результати досліджень біологічної активності деяких синтезованих сполук, а саме вивчено 18 сполук на нейротропну (анальгетичну, протисудомну, антигіпоксичну, транквілізуючу), 4 сполуки на протиракову, 23 сполуки на антибактеріальну активність, здійснено *in silico* скринінг нових потенційних інгібіторів протеїнкіназ СК2 та FGFR-1 серед синтезованих та віртуальних близько 2500 сполук.

В групі каркасних аміноспиртів та сульфонамідів знайдено сполуки з високою анальгетичною активністю, які в ряді випадків перевершують препарати порівняння анальгін та диклофенак натрію. В групі сульфоланвісних похідних знайдено речовини, які проявляють

антибактеріальну та антигрибкову активність, перевершуючи препарат порівняння триметоприм у 1.5-2.5 рази.

У цьому розділі (експериментальна частина) наведено опис використаного обладнання, методики проведених експериментів та спектральні дані нових сполук. Будова сполук доведена з використанням комплексу методів: спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C , COSY, HMQC (або HSQC), а у ряді випадків додатково HMBC, DEPT, TOCSY, NOE та NOESY спектрів.

Важливо підкреслити, що в дисертаційній роботі В.О. Пальчикова органічно поєднується синтез органічних сполук із застосуванням цілого комплексу фізико-хімічних досліджень і біологічних випробувань ряду сполук.

При всіх позитивних враженнях від роботи, по ній можна зробити певні зауваження. Особливо слід відмітити:

1. Не вказано за якими експериментальними даними встановлено ряди для порівняння реакційної здатності сполук. Наприклад, на с. 83-84 та с. 88 наведено порядок зниження реакційної здатності амідів у реакції гліцидилювання.

2. У реакції аміну **3.1** з динітрофенілгліцидиловим етером встановлено утворення аміну, що є продуктом нуклеофільного ароматичного заміщення, проте не наведено, який продукт відповідає гліцидиловому фрагменту вихідного етеру (с. 92-93).

3. У табл. 3.1 для характеристики властивостей розчинника використано параметр P_1 – індекс полярності розчинника. Виникають питання, чому відсутнє посилання на джерело, звідки взято ці дані та чому не використано загально прийняті параметри, діелектрична проникливість та інші.

4. При амінолізі 3,4-епоксисульфолану (с. 109, табл. 3.4) чи не спостерігалось утворення продуктів присднання ізопропанолу (досліди № 5, 10-12)?

5. Не зрозуміло, чому оптимізація структур перехідних станів ПС1-ПС4 (рис. 3.6) проведена за участю саме двох молекул води з утворенням восьмичленного циклу, а не однієї молекули?

6. За результатами квантово-хімічного моделювання здійснюється порівняння активаційних параметрів реакції амінолізу нітрофеніл гліцидилових етерів та нітрофенілоксирану (табл. 3.3, с. 103). Проте оксиранові цикли етерів та фенілоксиранів розкриваються по різному. Чи враховано цей аспект при моделюванні?

7. В роботі використано фундаментальний підхід до пояснення результатів синтезу, проте запропоновані механізми не завжди обґрунтовані. Так, на с. 145 (схема 4.12) наведено ймовірний механізм утворення оксазолідину **4.41**, але, на жаль, експериментальних доказів утворення будь-яких інтермедіатів у ньому не представлено.

8. У висновку 2 (с. 316) ствердження, що утворення продукту нуклеофільного ароматичного заміщення N-(2,4-динітрофеніл)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ілметиламіну «обумовлено додатковою стабілізацією відповідного σ -комплексу Мейзенгеймера і т.д.» є констатуючим і його можна було б виключити.

9. В дисертації та авторефераті мають місце невдалі формулювання та неточності в оформленні:

- вказано, що у структурі на рис. 2.1 атом C^{10} є хіральним, хоча цей атом знаходиться у складі метиленової групи CH_2 (с. 79);
- невдалі формулювання. Наприклад, на с. 35 у методах дослідження написано «квантово-хімічне моделювання механізму деяких реакцій», проте моделюють стан речовин, поведінку речовин тощо; на с.101 написано «в якості каталізатора враховувалися дві молекули води».

В цілому, оцінюючи дисертацію В.О.Пальчикова, слід визнати, що вона має закінчений характер, достовірність наведених даних визначається ретельністю виконання і використанням найсучасніших фізичних методів дослідження, а також глибоких теоретичних підходів. Розроблені автором наукові положення сумлінно обґрунтовано. Це ж можна сказати і про висновки дисертації і зроблені рекомендації. Зауваження, які було зроблено по ходу розгляду дисертації, не мають кваліфікаційного характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки і рекомендації викладені у 1 монографії, в розділі зарубіжної колективної монографії, 44 статтях у наукових фахових вітчизняних та зарубіжних виданнях, 26 з яких індексуються у наукометричній базі даних Scopus, тезах 10 доповідей на міжнародних та українських наукових конференціях; отримано 7 патентів України на корисну модель та 2 патенти України на винахід. Публікації і автореферат об'єктивно і в достатній мірі відображають зміст дисертаційної роботи.

Підсумовуючи вищесказане, вважаю, що дисертаційна робота Пальчикова Віталія Олександровича "Оксагетероциклічні та відкриті

гетероатомні сполуки на основі епоксидних похідних” за обсягом експериментальних даних та теоретичних узагальнень повністю відповідає сучасному рівню розвитку хімічної науки та вимогам п. 9, 10, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016), що висуваються до докторських дисертацій, а її автор В.О. Пальчиков заслуговує присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент –

професор кафедри неорганічної, органічної та аналітичної хімії, директор навчально-наукового центру експериментальної хімії ННІ хімії Донецького національного університету імені Василя Стуса, доктор хімічних наук, професор

 О.М.Швед

Підпис О.М.Швед засвідчую:

