

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу **Пальчикова Віталія Олександровича**
“Оксазагетероциклічні та відкриті гетератомні сполуки на основі епоксидних похідних”, поданої на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність дослідження в області оксиранів і продуктів їх розкриття є очевидною - синтез, модифікація і використання сполук, що забезпечили суттєвий розвиток практично всіх галузей промисловості, входять в число найважливіших завдань сучасної науки, в першу чергу - органічної хімії. Трьохчленні гетероцикли наділені особливою привабливістю, яка випливає з їх уявної простоти і мінімалістської архітектури. Проте, ці системи багатогранні, і література продовжує надавати докази їх різноманітності, як з точки зору синтезу, так і наступних перетворень. Ці найменші з гетероциклов також демонструють дуже вдалий баланс між стабільністю і реакційною здатністю. Таким чином, вони часто використовуються в якості універсальних і селективних проміжних продуктів. Маючи унікальний потенціал для введення двох суміжних хіральных центрів, оксирани по праву займають чільне місце в синтетичній органічній хімії. Перспективність рецензованої роботи пов'язана також з високою затребуваністю аміноспіртів та інших продуктів розкриття оксиранового циклу для потреб медичної хімії. Досить згадати, що такі лікарські засоби як нейролептики, адреноміметики, β -адреностимулятори і β -адреноблокатори, місцеві анестетики, антигістамінні і ноотропні препарати мають структуру аміноспіртів або продуктів їх заміщення. Спіраючись на вщевикладене, дисертаційне дослідження В.О. Пальчикова "Оксазагетероциклічні та відкриті гетератомні сполуки на основі епоксидних похідних" слід визнати актуальним, своєчасним й важливим.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації. Основні наукові положення дисертації, базуються насамперед на результатах аналізу літературних джерел. У літературному огляді (розділ 1) проведено вичерпний аналіз методів синтезу аміноспиртів та їх перетворень, причому особливу увагу приділено похідним каркасного типу. Вичерпно висвітлені проблеми впливу ряду факторів на стерео- і регіохімію утворення аміноспиртів, реакцій функціоналізації та циклізації. Його результати дали автору підставу стверджувати, що розвиток такого напрямку як розробка методів отримання нових, невідомих раніше епоксидів і відповідних аміноспиртов з каркасними субодиницями, систематичне вивчення їх перетворень є малодослідженим і вельми перспективним напрямком органічної хімії.

Як наслідок, дисертантом була розроблена загальна методологія створення епоксипохідних каркасних структур - норборнана, норборнена, адамантану, сульфолану та інших. Досліджено реакції розкриття оксиранового циклу отриманих сполук, що дало можливість запропонувати ряд методів синтезу великого ряду похідних віцинальних аміноспиртів і гетероциклічних сполук з каркасними фрагментами на їх основі. Наукові положення дисертації базуються на ретельному дослідженні будови продуктів і можливих механізмів перетворень із застосуванням сучасних фізико-хімічних методів встановлення їх структури і розрахункових методів. Коректне порівняння отриманих автором результатів з літературними даними дає підставу характеризувати рівень наукових положень і висновків дисертації як досить аргументований, що відповідає сучасному стану розвитку органічної хімії. Природним результатом дослідження став також синтез величезного масиву невідомих раніше сполук, описаних автором вперше.

Достовірність результатів і висновків, повнота їх подання в опублікованих роботах. Основні положення і висновки дисертаційного дослідження засновані на отриманих автором експериментальних даних. Робота

виконана на високому науковому рівні з використанням всіх сучасних методів дослідження, включаючи прямі (РСА, мас-спектрометрія). Отримані результати не викликають сумнівів у їх достовірності, зроблені висновки досить аргументовані і спираються на практичні і теоретичні основи сучасної органічної хімії. Зміст дисертації повністю відображено в 44 статтях у фахових наукових журналах, 1 монографії и розділі у зарубіжній колективній монографії (102 стор.), 7 патентах України на корисносну модель та 2 патентах України. Результати досліджень автора представлені в 10 доповідях на конференціях міжнародного та національного рівня.

Наукова новизна отриманих результатів. Основні результати, викладені в дисертаційній роботі, відповідають критерію новизни в даній галузі хімії. Серед найважливіших слід зазначити розробку автором загальної синтетичної методології отримання термінальних і анельованих оксиранів з каркасними фрагментами. Показано, що реакційна здатність сульфонамідів и карбоксамідів у реакції гліциділювання збільшується з віддаленням атома нітрогену від каркасного фрагмента (стеричний фактор), а також зі зростанням основності атома нітрогену. Проведене систематичне дослідження реакцій розкриття оксиранового циклу каркасвмісних епоксидів. Досліджено фактори, що визначають регіохімію процесу, будову и виходи продуктів. Розроблено ряд методів, що забезпечують оптимальні виходи цільових продуктів.

На прикладі 3-(2,4-динітрофеніл)-1,2-епоксипропану описано перший випадок ароматичного нуклеофільного заміщення (S_NAr) гліцидильного фрагмента в умовах амінолізу. Вперше встановлено, що аміноліз 3,4-епоксисульфолану водним аміаком проходить стадію ізомеризації на 4-гідрокси-2-сульфолен. Отримано ряд нових сульфоланвмісних каркасних аміноспиртів та водорозчинних *транс*-гідроксисульфонамідів.

Проведене велике дослідження з синтезу гетероциклічних сполук з використанням каркасвмісних 1,2-аміноспиртів. Розроблено ряд препаративних методів отримання нових похідних 1,3-оксазолідину, 1,3-оксазолідин-2-ону,

морфолін-2- та 3-ону, морфолін-2,3-діону. Дослідженням реакційної здатності аміноспиртів сульфолану синтезовані конденсовані 1,3-оксазолідини, 1,3,5-діоксазепани і 1,3,5-оксадіазепани. Знайдено, що реакція N-заміщених аміноспиртів з циклічними β - та γ -кетосульфонами протікає з утворенням 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- діоксидів відповідно, а їх відновленням одержані гідровані похідні. Опрацьований синтез біциклічних метиленазиридинів з використанням алкінілепоксидів та показано, що їх аміноліз первинними амінами протікає хемоселективно по оксазолідин-2-оновому фрагменту з утворенням відповідних метиленазиридиносечовин. Виходячи з алкінілепоксидів, розроблено альтернативні методи синтезу 5-етил-2-гексилфуран-3-сульфо кислоти — природного регулятора згортання крові.

Здобувачем виконано значний обсяг квантово-хімічних досліджень з метою встановлення будови, а також ймовірних механізмів утворення синтезованих сполук. Біологічні випробування ряду синтезованих сполук показали наявність у 45 з них анальгетичної, протисудомної, антигіпоксичної, транквілізуючої, протизапальної, протиракової та антибактеріальної дії з високим рівнем активності.

В.О. Пальчиковим виконане значне систематичне дослідження в галузі хімії оксиранів та аміноспиртів, в результаті якого розроблена ефективна синтетична стратегія, спрямована на одержання широкого кола каркасних функціоналізованих та гетероциклічних сполук.

Загальна оцінка змісту дисертації, зауваження до змісту та оформлення. Дисертаційна робота Пальчикова Віталія Олександровича "Оксазагетероциклічні та відкриті гетероциклічні сполуки на основі епоксидних похідних" складається з вступу, 7 розділів, висновків, списку цитованої літератури, списку скорочень і додатків. Вступ містить всі необхідні складові, що стосуються актуальності теми, мети і завдань дослідження, наукової новизни і практичної значущості отриманих результатів, відомостей про

особистий внесок автора дисертації. В цьому розділі добре аргументовані важливість і перспективність досліджень в обраній області. Перший розділ дисертаційної роботи - огляд літератури з методів синтезу 1,2-аміноспіртів, що містять каркасні структури, та гетероциклічних сполук на їх основі. В огляді, крім викладу відомих даних, зроблений кваліфікований аналіз стану проблеми, а на його основі розроблені основні наукові завдання дослідження. В розділах 2-5 викладені експериментальні результати з синтезу нових N-(2,3-епоксіпропільних) похідних з каркасних замісником (розділ 2), 1,2-аміноспіртів з бі-, три- та тетрациклічними каркасними фрагментами (розділ 3), одержання оксагетероциклічних похідних на їх основі (розділ 4) та розробки нових підходів до синтезу N, O-гетероциклів та інших сполук з використанням алкінілепоксидів (розділ 5). Розділ 6 містить результати дослідження біологічної активності значної кількості отриманих в рамках дисертаційної роботи сполук. Експериментальна частина - розділ 7.

Обговорення отриманих результатів проведено кваліфіковано і об'єктивно. Виклад фактичного матеріалу супроводжується вичерпними даними фізико-хімічних і квантово-хімічних досліджень, що підтверджують індивідуальність і структури отриманих сполук. Широко використані всі сучасні фізико-хімічні методи для аналізу і поділу отриманих продуктів.

Загальні висновки дисертації сформульовані логічно і змістовно, вони в достатній мірі демонструють відповідність отриманих результатів вихідним завданням дослідження. Дисертаційне дослідження відрізняють широта поставлених завдань і виняткова скрупульозність, проявлена як у дослідженні хімічних перетворень, так і в з'ясуванні складу продуктів, без чого ця дуже складна робота просто не могла б відбутися. Окремо хочеться відзначити наполегливість і глибину наукової ерудиції автора, що проявилися при вивченні реакцій оксиранового циклу нових епоксидів, що стало фундаментом всієї роботи. На особливу увагу заслуговує дослідження продуктів реакції 3,4-епоксісульфолана. Не можна не відзначити відкриття автором реакцію ароматичного нуклеофільного заміщення гліцидильного фрагмента, а також

розроблений на основі амінолізу дієпоксиду циклопентадієну підхід до створення похідних нових каркасних гетероциклічних систем - азабіцикло [3.3.1] нонану та азабіцикло [3.2.1] октану, перспективних для подальшого дослідження їх хімічних та біологічних властивостей. Гідним завершенням роботи стало дослідження перетворень алкінілепоксидов і розробка оригінального методу отримання природного регулятора згортання крові HEFS.

Практичне значення отриманих результатів. Великим здобутком дослідження є його орієнтація на розробку препаративних методів отримання і виділення індивідуальних сполук. Більшість розроблених в дисертації методів є препаративними і придатними для використання широким колом фахівців, що відкриває перспективу широкого використання розроблених синтетичних методів в органічній хімії. В результаті виконання дисертаційного дослідження експериментально встановлено, що значна кількість отриманих сполук має виражену біологічну активність, що може стати добрим підґрунтям для розробки нових лікарських препаратів.

Добре виконане і кваліфіковано викладене, дисертаційне дослідження все ж не уникло деяких **зауважень**.

1. При дослідженні особливостей реакцій біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ілметиламінів з арилгліцидиловими етерами (стор. 90 і далі) автором використано модельну систему фенілгліцидиловий етер - бензиламін. Вибір бензиламіну є доречним з точки зору доступності реагенту, але на мій погляд, можна було обрати більш споріднений аналог, наприклад, - амінометилпентан, що має близькі геометрію та основність.
2. На схемі 4.29 (стор. 161), де наведений синтез 5-гідроксиметил-1,3-оксазолідин-2-ону, структуру 4.113 можна було б синтезувати окремо (метод наведено у цитованій роботі 368) і залучити до реакції з карбонатом, що було б доказом цієї частини механізму.
3. На стор.121 при аналізі протонних спектрів автор називає атоми вуглецю, що містять атоми водню, протонованими, що повністю невірно.

4. Незважаючи на велику кількість використаних двовимірних ЯМР-методик, в експериментальній частині варто було привести дані рутинних ^{13}C спектрів хоча б найважливіших для роботи сполук.

5. У висновках до розділу 2 (стор. 88) написано: "Детальне вивчення двовимірних спектрів ЯМР гліцидильних похідних сульфонамідів дозволило встановити наступну послідовність розміщення сигналів ядер ^1H (δ , м.ч.) найбільш складного для віднесення (гліцидильного) фрагмента: $\text{H}_{10} > 2\text{H}_{11} > 2\text{H}_9$ ". В експериментальній частині наведено спектри гліцидильних похідних в ДМСО, дейтерохлороформі та дейтеробензені. Виникає питання, в якому саме розчиннику зафіксовано наведену послідовність резонансу ядер ^1H ?

6. На мою думку, маючи експериментальні дані спектрів NOE та NOESY для геометричних ізомерів 3.140a/3.140b (стор. 113, рис. 3.10) і, тим більше, дані РСА - робити квантово-хімічні розрахунки спектрів ЯМР ^1H (табл. 3.5) є не раціональним. Яка була мотивація у цьому випадку?

7. В авторефераті відсутня нумерація схем хімічних перетворень, що ускладнює сприйняття матеріалу та пошук необхідних сполук. Схеми, наведені в авторефераті дисертації, варто було б пронумерувати як це зроблено у самій роботі.

Зроблені зауваження аж ніяк не знижують наукової та практичної цінності представленої дисертаційної роботи і істотно не впливають на зміст, доказовість і зроблені висновки, не зменшують їх важливості та достовірності.

Дисертаційна робота Пальчикова Віталія Олександровича "Оксазагетероциклічні та відкриті гетероатомні сполуки на основі епоксидних похідних" є закінченим в рамках поставлених завдань науковим дослідженням, яке характеризується актуальністю, новизною і практичною значимістю. За сукупністю отриманих результатів та їх узагальненням рецензована робота є значним науковим досягненням і вносить істотний внесок в розвиток органічної хімії.

За актуальністю теми, науковим і експериментальним рівнем виконання,

за новизною і достовірністю отриманих результатів, теоретичною і практичною значимістю дисертаційна робота Пальчикова В. О. "Оксазагетероциклічні та відкриті гетератомні сполуки на основі епоксидних похідних" повною мірою відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» (п. 9, 10, 12, 13), 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 Віталій Олександрович Пальчиков заслуговує на присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
завідувач лабораторії
конденсованих гетероциклічних сполук
Інституту органічної хімії НАН України
д.х.н., с.н.с.



С.Л. Богза

