

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Пальчикова Віталія Олександровича «**Оксазагетероциклічні та відкриті гетероатомні сполуки на основі епоксидних похідних**»,

представлену на офіційний захист у спеціалізовану вчену раду Д 64.051.14 при Харківському національному університеті імені В. Н. Каразіна на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

### **Актуальність теми.**

Аміноспирти – обширна група сполук, що відіграють важливу роль в органічній хімії. Вони є будівельними блоками для конструювання природних та синтетичних біологічно активних речовин з антигістамінною, ноотропною, нейролептичною, антибіотичною та іншими видами активності. Більш того, аміноспирти є дуже зручними вихідними сполуками для синтезу N/O/S-вмісних гетероциклічних сполук різного розміру. Даний факт набуває актуальності з огляду на те, що абсолютна більшість всіх природних та синтетичних біологічно активних сполук включають гетероциклічну складову як субструктурну одиницю. Так, похідні п'яти- та шестичленних гетероциклічних сполук входять до складу більш ніж двох третин найбільш уживаних синтетичних лікарських препаратів. Одним з найкращих методів для синтезу віцінальних аміноспиртів є амоноліз (аміноліз) епоксидів. В той же час надзвичайно малодослідженою областю є аміноліз діепоксидів, який може привести до утворення нових гетерополіциклічних систем.

Зважаючи на вищенаведені факти, основною ідеєю представленої роботи обрано визначення можливостей та конкретних умов перетворення доступних епоксидних сполук та їх найближчих похідних – віцінальних аміноспиртів – у різні аза- та оксазагетероциклічні системи. Особливу увагу приділено сполукам, заміщеним поліциклічними каркасними фрагментами. Такий напрям досліджень обумовлений тим, що каркасний фрагмент надає сполуці здатність

проникати через мембрани клітин і, як наслідок, значно підвищує її біологічну активність. Даний факт робить розробку методів синтезу гетероциклічних похідних, що містять каркасний фрагмент дуже перспективним напрямком медичної хімії.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дослідження виконано в рамках держбюджетних тем 2007-2018 рр. Міністерства освіти і науки України «Аліциклічні та гетероциклічні оксигенота нітрогеновмісні сполуки. Синтез, структура, реакційна здатність» (№0107U000533), «Похідні каркасних амінів і кислот в синтезі нових аліциклічних і гетероциклічних сполук. Експериментальне та теоретичне дослідження» (№0113U003036) та «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 та заміщені поліциклічними каркасними фрагментами. Синтез та *in vivo* активність» 2013 р. (№0113U007993). Частина досліджень проведена здобувачем у ході свого стажування на хімічному факультеті Оксфордського університету (Великобританія, 2012-2013 рр.) за грантом МОН України.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Наукова новизна дослідження не викликає сумнівів. Найбільш важливі положення, які були досліджені та розкриті автором вперше полягають у наступному:

1) Вперше досліджено гліцидилювання каркасних карбокс- та сульфонамідів, а також сульфонілсечовин та показано їх різну хімічну поведінку у даних взаємодіях, чому було дане раціональне пояснення, засноване на квантово-хімічних розрахунках.

2) Вперше отримано дані щодо ароматичного нуклеофільного заміщення гліцидильного фрагмента у молекулі 2,4-динітрофенілгліцидилового етеру.

3) Вперше систематично досліджено реакцію амінолізу 3,4-епоксисульфолану та діепоксиду дициклопентадієну. Показано, що у випадку 3,4-епоксисульфолану перебігає основно-каталізована ізомеризація останнього у 4-гідрокси-2-сульфолан 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. У випадку діепоксиду дициклопентадієну виділено похідні нової азаполіциклічної системи октагідро-1*H*-2,5-епіміно-4,7-метаноіндену.

4) Вперше одержано ряд нових фармакологічно привабливих гетероциклічних систем: тієно[3,4-*f*][1,3,5]оксадіазепін-7,7-діоксиду, тієно[3,4-*f*][1,3,5]діоксазепін-7,7-діоксиду, тієно[3,4-*b*][1,4]оксазін-6,6-діоксиду, 1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксиду та 1-окса-8-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-8,8-діоксиду.

5) Вперше розроблено метод синтезу мічених дейтерієм біциклічних метиленазиридинів та показано, що реакції їх вінільного нуклеофільного заміщення з вінілмагній бромідом та диметилкупратом літію протікають відповідно до стереохімії  $S_NVл$  механізму.

6) Вперше розроблено два альтернативних метода синтезу біологічно-важливої природної сполуки «HEFS» (5-етил-2-гексилфуран-3-сульфо кислота), один з яких включає малодосліджену реакцію циклоізомеризації алкінілепоксидів, яка індукується бромід-катіоном.

Новизна проведених досліджень додатково підтверджена 9 патентами України.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Велике практичне значення, зокрема для проведення подальших синтетичних досліджень в області епоксидів та каркасних сполук мають встановлені закономірності реакцій гліцидилування та амінолізу епоксидів, що дозволили селективно одержати гліцидильні похідні та віцинальні аміноспирти – цінні напівпродукти в синтезі нових гетероциклічних каркасів.



Крім того, практичні результати роботи полягають у розробці препаративних підходів та цілеспрямованому синтезі на основі епоксидів та віцинальних аміноспиртів широкого ряду нових молекулярних гетероциклічних структур, які містять ядра 1,3-оксазоліну, 1,3-оксазолідину, 1,3,5-діоксазепану, 1,3,5-оксадіазепану, 1,3-оксазолідин-2-ону, морфоліну, піперазину та ін.

Безумовно, ще одним важливим пунктом практичного значення проведених дисертантом досліджень є синтез перспективних біологічно активних субстанцій, зокрема каркасних аналогів природного імуностимулятора Цитоксазону та антидепресанта Толоксатону; метиленазиридиносечовин, структурно близьких до відомих протиракових агентів; регулятора згортання крові «HEFS» – природної речовини, виділеної з черв'яків *Eisenia veneta*, що відкриває широкі можливості для одержання численних аналогів цієї біологічно активної речовини.

Також слід відмітити, що ряд синтезованих автором роботи нових оксазагетероциклічних сполук у дослідах *in vivo* та *in vitro* виявили високий рівень анальгетичної, транквілізуючої, протизапальної, протисудомної, антигіпоксичної, протимікробної, протиракової активностей. Значимість даних результатів підтверджено патентами України на чотири найбільш перспективні біологічно активні сполуки-лідери.

Результати досліджень впроваджено у навчальний процес ДНУ ім. Олеся Гончара, про що свідчать відповідні акти впровадження.

**Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації.**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 1 монографію, 1 розділ у зарубіжній колективній монографії, 44 статті у реферованих фахових наукових журналах (з них 26 статей представлені у наукометричній базі Scopus), 9 патентів України та 10 тез доповідей у матеріалах національних і міжнародних конференцій. Опубліковані результати досліджень у повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи. Автореферат дисертації як за



структурою, так і за змістом, відповідає основним положенням роботи. Робота апробована на різного рівня конференціях.

**Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків.**

Дисертаційна робота Пальчикова В.О. викладена на 452 сторінках машинописного тексту (з них додатки займають 79 сторінок), складається зі вступу, 7 розділів (розділу, присвяченого літературному огляду, 5 розділів обговорення результатів досліджень та розділу експериментальної частини), загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 162 схемами, 12 таблицями та 35 рисунками. Список використаних джерел містить 484 найменування.

Вступ дисертації включає дані щодо актуальності мети та завдань роботи, методів дослідження, наукової новизни, практичної значимості, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертаційної роботи.

*Перший розділ* представлений оглядом літератури, де автором показано сучасний стан наукових досліджень стосовно підходів до синтезу аміноспиртів із вбудованими каркасними фрагментами та гетероциклічних сполук на їх основі. На основі детального аналізу наведених літературних даних автором спрогнозовано найбільш цікаві та перспективні напрямки досліджень аміноспиртів, зокрема показано актуальність синтезу на їх основі гетероциклічних систем.

*Другий розділ* присвячений дослідженню реакції гліцидилювання амідного Нітрогену у складі молекулярних систем, що містять каркасні фрагменти. У результаті було встановлено закономірності синтезу нових сульфонамідів, карбоксамідів, сечовин та сульфонілсечовин із вбудованим гліцидильним фрагментом, які стали вихідними сполуками для подальших досліджень.

*Третій розділ* присвячено синтезу віцинальних аміноспиртів, що містять поліциклічні каркасні фрагменти. Зокрема, на основі арилгліцидилових етерів та N-гліцидилсульфонамідів здійснено синтез нових аміноспиртів з каркасними

фрагментами норборнену, норборнану та адамантану. Одержані результати були теоретично обґрунтовані на основі квантово-хімічних розрахунків. У даному розділі також наведено отримані вперше дані щодо ароматичного нуклеофільного заміщення гліцидильного фрагмента у молекулі 2,4-динітрофенілгліцидилового етеру. Крім того, були представлені результати комплексного дослідження амінолізу 3,4-епоксисульфолану та діепоксиду дициклопентадієну, що дозволило одержати нові каркасні похідні з гетероциклічним фрагментом у їх структурі, встановити закономірності проходження взаємодій (обґрунтовані теоретично) та виділити не описані раніше молекулярні каркаси.

*Четвертий розділ* присвячений синтезу п'яти- та шестичленних оксазагетероциклів на основі описаних у попередньому розділі аміноспиртів. У результаті проведених досліджень автором були розроблені препаративні методи синтезу нових 1,3-оксазолідинів, 1,3-оксазолідин-2-онів, морфолін-2- та морфолін-3-онів, морфолін-2,3-діонів, піперазинів. Дисертантом також встановлено особливості взаємодії *цис*- і *транс*-4-аміно-3-гідроксисульфоланів з рядом електрофільних реагентів та порівняно здатність цих геометричних ізомерів до гетероциклізації. Суттєве прикладне значення має запропонований дисертантом синтез аналогів імуностимулятора Цитоксазону та антидепресанта Толоксатону на основі доступних біциклічних каркасних амінів та епіхлоргідрину.

*П'ятий розділ* розкриває питання участі алкінілепоксидів у каталітичному синтезі азиридинів, оксазолідин-2-онів та фуранів. Використовуючи одержані конденсовані азиридины автором було досліджено вінільне нуклеофільне заміщення ( $S_NV$ ) та показано, що їх  $S_NV$  реакції з вінілмагній бромідом та літій диметилкупратом протікають відповідно до стереохімії  $S_NV\pi$  механізму. У розділі запропоновано підходи до синтезу фармакологічно привабливих метиленазиридиносечовин та фуранвмісної сполуки «HEFS».



*Шостий розділ* містить дані щодо фармакологічних випробувань синтезованих у дисертації сполук. Методом *in vivo* було досліджено 45 сполук щодо наявності анальгетичної, протизапальної, транквілізуючої, протисудомної, антигіпоксичної, протиракової та антибактеріальної активностей та знайдені сполуки-лідери з високими рівнями прояву цих ефектів.

У *сьомому розділі* наведено опис використаного обладнання, методики проведення експериментів, спектральні дані синтезованих сполук. Слід зазначити, що будова та чистота одержаних похідних була надійно встановлена сучасними інструментальними методами аналізу, серед яких ЯМР-спектроскопія на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , гомо- та гетерокореляційна спектроскопія COSY, NOESY, HSQC, HMBC, TOCSY, APT, DEPT, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, тонкошарова та колонкова хроматографія, GCMS/LCMS, рентгеноструктурний та елементний аналіз, що не дає причин сумніватися у наведених структурах сполук.

Дисертація добре проілюстрована, в ній чітко викладені усі положення, які базуються на сучасних уявленнях теорії органічної хімії. Висновки автора ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі.

Поряд з позитивною оцінкою роботи слід задати деякі питання, висловити деякі зауваження та пропозиції:

1. Розділ 2. При обговоренні взаємодії сульфонамідів з епіхлоргідрином не зазначено, яким чином відбувається алкілування, чи шляхом заміщення атома Хлору, чи шляхом розкриття оксиранового циклу з наступною циклізацією відповідного хлоргідрину.

2. Пасивність карбоксамідів **2.51**, **2.52** у реакції гліцидилування автором пояснюється неможливістю резонансної стабілізації амід-аніона. Однак, аніон сполук **2.51**, **2.52** має бути певною мірою стабілізований зважаючи на наявність спряження амідного атома Нітрогену з бензеновим ядром. Не зовсім зрозуміло, чому для перевірки даної гіпотези був обраний 1,5-бензодіазепін-2-он, в той час як простіше було замінити норборненовий фрагмент на фенільний (с. 83).

3. У роботі наводиться твердження: «Синтезовані речовини **3.150-3.155** викликають додатковий інтерес у зв'язку з надвисокими індексами вірогідності прояву протизапальної активності ( $P_a$ ), яка за даними PASS online знаходиться в межах 0.902-0.945 (для відомого нестероїдного протизапального препарату Диклофенак це розрахункове значення становить лише 0.796)» (с. 117). У випадку PASS можна лише стверджувати про структурну подібність сполуки, яка тестується із відомими БАР, а не порівнювати рівень активності за значенням  $P_a$ .

4. На стор. 91 (табл. 3.1) зазначається акронім DCM, але його немає в переліку умовних позначень. Що це за розчинник/реагент?

5. Чому епоксидний цикл епоксинорборнанового фрагмента є інертним до дії амінів та у той же час зазнає розкриття при атаці амідним атомом Нітрогену з утворенням сполуки **3.174** (с. 120)?

6. Чим пояснюється різна реакційна здатність двох епоксидних фрагментів у діепоксиді дициклопентадієну? Зважаючи на дуже жорсткі умови проведення амінолізу сполуки **3.175**, чи не було Вами зафіксовано утворення дигідрокси похідного у результаті нуклеофільної атаки діепоксиду молекулою води (с. 126)?

7. Доцільно було більш детально пояснити та аргументувати механізм реакції, наведений на с. 161 дисертації (Схема 4.29).

8. У розділі 6, присвяченому біологічним випробуванням синтезованих сполук (с. 187) досліджувалася вже відома сполука **3.5**. В інструкції до препарату дейтифоріну серед побічних ефектів вказана сонливість, що означає нейротропні ефекти для нього вже напевно були досліджені.

Проте вищезазначені зауваження не зменшують загальної позитивної оцінки і значення дисертації, яка є закінченим дослідженням з достатньою науковою новизною, теоретичним та практичним значенням одержаних результатів.

**Відповідність дисертації вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів».**



Таким чином, за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень та використанням сучасних методів і підходів у експериментальних синтетичних дослідженнях дисертаційна робота Пальчикова Віталія Олександровича «Оксазагетероциклічні та відкриті гетероатомні сполуки на основі епоксидних похідних» є закінченою науковою працею, у якій отримано нові дані, що в сукупності є суттєвими у вирішенні проблем теоретичної та прикладної органічної хімії, а саме дослідженні реакційної здатності епоксидів та побудові на їх основі нових молекулярних каркасів, у тому числі гетероциклічної природи та відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року, зі змінами №656 від 19.08.2015, №1159 від 30.12.2015, №567 від 27.07.2016 та вимогам Міністерства освіти і науки України до докторських дисертацій, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

#### Офіційний опонент:

Завідувач кафедри органічної хімії  
Національного фармацевтичного університету,  
доктор хімічних наук, професор

 Л.А. Шемчук

«Підпис проф. Шемчука Л.А. засвідчую»  
Начальник відділу кадрів





З.Ф. Подстрелова