

## ВІДГУК

на дисертаційну роботу КОРНІЄНКА Андрія Миколайовича “Синтез і властивості нових 1,3-азолсульфоніламідів”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 –біоорганічна хімія

Сульфоніламідні похідні гетероциклів викликають значний інтерес, що пов'язано перш за все з їх роллю для потреб медицини. Особливо важливими в цьому відношенні є сполуки, які поєднують в своїй структурі фармакофорний сульфоніламідний фрагмент та гетероциклічні залишки. Найменш вивченими в цьому ряду залишались похідні таких класичних гетероциклів, як оксазол та тіазол, що обумовлено відсутністю зручних методів їх синтезу. В цьому аспекті дисертаційна робота А. М. Корнієнка, що ставить за мету *розробку методів синтезу 1,3-тіазол та 1,3-оксазолсульфонілхлоридів та їх сульфаніламідних похідних, вивчення їх реакційної здатності та пошуку серед них біологічно активних речовин*, є безумовно важливим та **актуальним напрямком досліджень**, що має перспективу практичного застосування.

**Наукова новизна** роботи полягає в розробці нових ефективних методу синтезу бензилтіопохідних тіазолу та оксазолу, перетворення останніх у відповідні сульфонілхлориди шляхом окиснювального хлорування, синтезі на їх основі цілої низки біоперспективних функціоналізованих азолсульфонамідів; розробці нових шляхів формування конденсованих систем, що містять привілейований піримідиновий фрагмент, які базуються на новій реакції алкоксикарбоніл- або ціано заміщених азолсульфонілхлоридів з амідинами; виявленні в ряду сульфаніламідних похідних оксазолу та тіазолу перспективних сполук з високою антивірусною та антираковою активністю..

**Практичне значення** дисертаційної роботи полягає в синтезі нових перспективних для біоорганічної хімії реагентів – оксазол- та

тіазолсульфохлоридів, одержанні на їх основі нових гетероциклічних систем та функціоналізованих сульфонамідів, серед яких виявлені сполуки з високою антивірусною та протипухлинною активністю.

Дисертація викладена на 138 сторінках, складається із вступу, літературного огляду (25 стор.), чотирьох розділів обговорення власних, кожен з яких містить експериментальну частину, висновків та списку літератури (189 найменувань). Робота містить 7 таблиць та 21 рисунок.

Літературний огляд присвячений синтезу і властивостям оксазол- та тіазолсульфонілхлоридів, представлені також дані з біологічної активності відповідних сульфонамідів. Розділ справляє дуже приємне враження, написаний кваліфіковано, дає уявлення про стан проблеми, та є добрим вступом до викладу власних результатів.

В другому та третьому розділах розглянуто синтез та перетворення оксазол- та тіазолсульфонілхлоридів відповідно. Четвертий розділ присвячено синтезу конденсованих гетероциклічних систем на основі одержаних в роботі сульфонілхлоридів. В п'ятому розділі представлені дані з біологічної активності одержаних оксазол- та тіазолсульфонамідів.

Безумовним досягненням роботи є розробка простої та ефективної методології синтезу азолілсульфонілхлоридів, яка базується на поєднанні відомого методу трансформації бензилтіогрупи в сульфохлоридну та розроблених у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ ІБОНХ НАН України методів синтезу відповідних функціоналізованих азолів із доступних вихідних сполук.

В роботі знайдено новий неочікуваний напрям реакції азолсульфонілхлоридів, які містять алкоксикарбонільну або ціано групу в сусідньому положенні, з амідинами. Показано, що процес супроводжується десульфуванням і формуванням піримідинового циклу. Ця реакція відкриває нові можливості в синтезі конденсованих гетероциклічних систем з

«привілейованим» піримідиновим фрагментом і є безумовною прикрасою дисертації.

**Достовірність результатів роботи** визначається широким та вмілим використанням сучасних фізико-хімічних методів ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ -ЯМР, ІЧ-спектроскопія) та рентгеноструктурного аналізу для встановлення будови синтезованих сполук.

Результати роботи можуть бути використані в наукових установах, що займаються проблемами хімії біологічно активних сполук та хімії гетероциклічних сполук, органічного синтезу, а також пошуком біологічно-активних речовин.

Робота в цілому позбавлена суттєвих недоліків і хиб, але є питання, які потребують певних відповідей, зокрема:

-Запропонована схема утворення лінійної трициклічної системи із сполук **4.7**, **4.10** (с.85) є дискусійною. Така ж система може утворюватись, наприклад, в результаті N,N-міграції гетарилсульфонільної групи в триаді N-C-N.

-Незрозуміло, чому при одержанні сполуки **2.17** та **2.18** (схема 2.3, с. 35) необхідно 2 моля  $\text{Na}_2\text{S}$ . В експериментальній частині (с. 49-50) використовують еквімольне співвідношення  $\text{Na}_2\text{S}$  та сполуки 2.16.

-В експериментальній частині не вказано стандарт для спектрів ЯМР  $^{19}\text{F}$ , тому можна тільки здогадуватися, відносно якого стандарту наведені хімічні зсуви для сполук **2.3д** (с.37), **2.5д** (с.39), **2.6д** (с.41), **2.7д** (с.43). Опис спектрів ЯМР  $^{13}\text{C}$  цих же сполук вимагає уточнення, оскільки залишається неясним, чи більша кількість сигналів, порівняно з кількістю атомів карбону в молекулі, обумовлена діастереотопністю, чи серед них є дублетні сигнали, обумовлені спин-спіновою взаємодією з ядрами флуору.

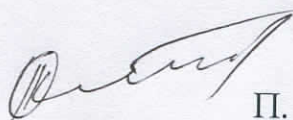
-Незрозуміло, для чого в схемі 3.2 при одержанні меркаптооксазолу та S-бензилпохідних 3.8 спочатку додають HCl, а потім триетиламін (схема 3.2, с.55). В експериментальній частині (с.65) бензилювання проводять без додавання HCl та Et<sub>3</sub>N. Це ж стосується і схеми 3.3 (с.57).

Вказані зауваження не зачіпають суті роботи, носять характер побажань і не впливають на її цінність.

Таким чином, представлена робота є закінченою науковою працею, в результаті дослідження отримані вагомні науково-практичні результати в галузі біоорганічної та гетероциклічної хімії. Дисертація виконана на високому науковому рівні. Висновки роботи обґрунтовані, основні положення опубліковано в авторитетних фахових міжнародних наукових журналах, обговорювались на українських та міжнародних конференціях високого рівня. Автореферат повністю відображає зміст дисертації.

Робота повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, а її автор, **КОРНІЄНКО Андрій Миколайович**, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент,  
доктор хім. наук, проф.



П. П. Онисько

