

ВІДГУК

офіційного опонента про дисертаційну роботу

Солом'янного Романа Миколайовича

“СИНТЕЗ БІОАКТИВНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

З СІРКО- ТА ФОСФОРОВМІСНИМИ ГРУПАМИ

НА ОСНОВІ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ЕНАМІНІВ”,

поданої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за

спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Актуальність роботи. Дисертаційна робота Солом'янного Р.М. “Синтез біоактивних гетероциклічних сполук з сірко- та фосфоровмісними групами на основі функціоналізованих енамінів” є актуальною для декількох важливих напрямків органічної хімії, що інтенсивно розвиваються останніми десятиліттями. Це стосується, зокрема, хімії гетероциклічних сполук, біоорганічної та елементоорганічної хімії, пошуку біологічно активних речовин. Більше того, однією з фундаментальних проблем (біо)органічної хімії на сьогодні є розробка ефективних, малостадійних методів синтезу нових сполук, які містять у гетероциклічному фрагменті важливі нетривіальні функціональні групи.

Важливість азагетероциклічних сульфонатів та фосфонатів в органічній, медичній хімії та агрохімії є визнаною, оскільки відомо, що сульфонатні та фосфоровмісні замісники регулюють важливі біологічні функції, а гетероциклічні сполуки посідають важливе місце серед лікарських субстанцій. Розробка методів органічної хімії, що дають можливість введення сірко- та фосфорорганічних функцій у прості гетероциклічні синтони, можуть бути дуже корисними для отримання нових біологічно активних сполук. Незначний масив інформації щодо методів отримання та властивостей азолів і азинів з вказаними функціями при атомах вуглецю гетероциклічного каркасу в першу чергу пов'язаний з тим, що загальні синтетичні підходи до їх синтезу наразі є

недостатньо розробленими, і це суттєво стримує їх біологічний скринінг та використання. Як приклад, є лише декілька прикладів прямого синтезу 2-фосфонопіролів з використанням ациклічних субстратів, наприклад, [3 + 2] циклізація імінометилфосфонатів з ацетиленовими сполуками (*Tetrahedron* 2003, 2617), кільцева метатеа ненасичених амінофосфонатів (*Chem.Eur. J.* 2007, 203) чи циклоприєднання енолятів ацилацетатів до азириніл-2-фосфіноксиду (*J.Org.Chem.* 2011, 9472). З огляду на те, що гетероциклічні сполуки з різноманітними функціями давно вже утримують першість у всіх фармакопях світу, своєчасність і актуальність дисертаційного дослідження не підлягають жодному сумніву.

Актуальність дисертаційної роботи пов'язана також з вибором вихідних сполук для одержання цільових продуктів. Це трендові на сьогодні функціоналізовані похідні акрилонітрилу. Завдяки добре опрацьованим методам синтезу вони є достатньою мірою легкодоступними вихідними сполуками, що є важливою складовою наукових досліджень у галузі органічного синтезу, оскільки економить ресурси, час та сприяє впровадженню принципів "зеленої" хімії у виробництво складних органічних молекул.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, покладені в основу дисертації, ґрунтуються, перш за все, на результатах літературних джерел. В огляді літератури проведено аналіз методів одержання гетероциклічних сполук із сульфонільними та фосфорильними групами на основі відповідно функціоналізованих енамінів. В цьому розділі відзначено спорадичність існуючих публікацій за обраною темою дослідження, а також її практичну нерозробленість — дисертант наводить в огляді лише 49 посилань. Аргументовано показано відсутність систематичних досліджень та необхідність їх здійснення. Як результат виконання роботи, здобувач запропонував та експериментально розробив методи синтезу моно- і біциклічних гетероциклічних сполук, що містять сульфонільні та фосфорильні групи: похідних піримідину, імідазо[1,2-с]піримідину та піримідо[1,6-а]піримідину,

піролу та піроло[3,2-d]піримідину, оксазолу, тіазолу та 1,3,4-оксадіазолу. Для ряду синтезованих сполук проведено дослідження протиракової, протівірусної та рістстимулюючої (для рослин) активності.

Наукові положення дисертації ґрунтуються на результатах вивчення перетворень функціонально “навантажених” похідних акрилонітрилу, з участю яких досліджено низку нових реакцій їх циклізації на сульфоніл- та фосфорилзаміщені гетероциклічні азоли та азини, одержано багато нових сполук та ретельно досліджена їх будова з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу – багатоядерного ядерного магнітного резонансу, рентгеноструктурного аналізу, мас-спектрометрії. Варто відзначити високопрофесійне використання автором сучасних методик ЯМР спектроскопії для встановлення будови та можливого ізомерного складу деяких з отриманих молекул та широке застосування рентгеноструктурного аналізу.

Все вищенаведене дає підставу вважати рівень наукових положень і висновків дисертації високим і добре аргументованим, відповідним до сучасного стану розвитку органічної хімії.

Наукова новизна одержаних результатів

Основні результати, що висвітлені у дисертаційній роботі, відповідають критерію новизни у досліджуваній області хімії. Серед вагомих моментів новизни представленої роботи слід відзначити, що автором запропоновано новий оригінальний ефективний підхід до створення фармакофорних гетероциклів ряду піримідину, піролопіримідину, оксадіазолу та тіазолу із сірко- та фосфоровмісними групами на підґрунті активованих енамінів ряду сульфонів, фосфіноксидів та фосфонатів із застосуванням малостадійних підходів.

Вперше отримано ряд 4-амінопіримідинів (у т. ч. гетероконденсованих по грані “а”), піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів та 4-іміно-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів із фармакофорною метилсульфонільною групою. На основі 3-аміно-2-сульфонілакрилонітрилів вперше синтезовано 2,6-дигідроімідазо[1,2-*c*]-

піримідин-5(3*H*)-они та 2,3,4,7-тетрагідро-6*H*-піримідо[1,6-*a*]піримідин-6-они із метил- та фенілсульфонільною групами в положеннях, відповідно, 8 та 9.

Вперше розроблено синтез 5*H*-піроло[3,2-*d*]піримідинів із групами PhSO₂–, Ph₂ P(O)–, (EtO)₂P(O)– в положенні 7 та здійснено доказ їх будови. Опрацьовано підхід до синтезу 7-фосфонато-1*H*-1,3,4,5-тетрагідропіроло[3,2-*d*]піримідин-2-онів.

Показано, що взаємодія 3-етокси-2-метилсульфонілакрілонітрилу з амідинами та їх аналогами приводить до утворення 4-аміно-5-метилсульфонілпіримідинів. Виявлено також, що реакції 3-етокси-2-метилсульфонілакрілонітрилу з аміноазолами (5-аміно-3-*R*-1*H*-піразол, 2-аміно-1*H*-імідазол і 2-аміно-1*H*-бензімідазол) відбуваються регіоселективно з утворенням 7-аміно-6-(метилсульфоніл)-піразоло[1,5-*a*]піримідинів, 5-аміно-6-(метилсульфоніл)імідазо[1,2-*a*]піримідину та 4-аміно-3-(метилсульфоніл)-піримідо[1,2-*a*]бензімідазолу, здатних до подальших хімічних трансформацій. Взаємодія 3-*R*-аміно-2-метилсульфонілакрілонітрилу з фенілізоціанатом виявилась зручним способом синтезу 1-*R*-5-(метил-сульфоніл)-3-феніл-4-іміно-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів, гідроліз яких приводить до 1-*R*-5-метилсульфоніл-3-фенілпіримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів. З використанням *N*-заміщених 3-аміно-2-*R*-сульфоніл)акрилонітрилів із β- та γ-галогенізоціанатами автор розробив подвійну циклізацію з утворення нових сульфонів 2,6-дигідроімідазо[1,2-*c*]піримідин-5(3*H*)-онів та 2,3,4,7-тетрагідро-6*H*-піримідо[1,6-*a*]піримідин-6-онів.

На основі 3-амінопропеннітрилів з сульфонільним та фосфорильним фрагментами дисертантом розроблено загальний метод одержання 2-ціано-3-аміно-4-сульфоніл- та 2-ціано-3-аміно-4-фосфорилзаміщених піролів, що надалі стали зручними вихідними сполуками для наступних гетероциклізацій з участю аміно- та нітрильної груп піролу. Опрацьований підхід дозволив також регіоселективно вводити різні замісники в положення 1 піролу і положення 4 піроло[3,2-*d*]піримідинової системи. Запропонована методологія дає можливість легко синтезувати значні масиви раніше недоступних

гетероциклічних похідних сульфонів та фосфонатів з метою пошуку серед них нових біологічно активних речовин.

В заключному синтетичному розділі роботи досліджено рециклізацію гідразидів 5-гідразино-1,3-оксазол-4-фосфонатів на похідні 1,3,4-оксадіазолу. Для синтезу (5-(2-ацилгідразино)-2-(*p*-толіл)-1,3-оксазол-4-іл)фосфонатів автор вперше використав хлорангідриди гетероциклічних карбонових кислот, завдяки чому отримав нові (5-гетарил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)(аміно)метилфосфонові кислоти. Розроблено підхід до синтезу (2-арил-5-хлоро-1,3-тіазол-4-іл)тіофосфонатів на основі 1-ациламіно-2,2-дихлоровінілфосфонатів, встановлене суттєве зменшення рухливості другого атома хлору в них та опрацьовано альтернативні шляхи до синтезу (2-арил-5-арилтіо-1,3-тіазол-4-іл)тіо-фосфонатів.

Загалом, всього вищезгаданого могло б бути достатньо для представлення рецензованої роботи, але дисертант з успіхом завершив дослідження біологічними випробуваннями деяких синтезованих сполук. Для сульфоніл- та фосфорилзаміщених похідних 2,6-дигідроімідазо[1,2-*c*]піримідин-5(3*H*)-он, 2,3,4,7-тетрагідро-6*H*-піримідо[1,6-*a*]піримідин-6-ону та піроло[3,2-*d*]піримідинів встановлено значну протівірусну дію і низьку цитотоксичність, що дає надію на продовження випробувань. Дослідження активності *N*-аліл-5-бензил-7-(феніл-сульфоніл)-5*H*-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну проти поліомавірусу типу 3 досягли першої фази доклінічних випробувань.

Теоретичне і практичне значення роботи. Дисертант здійснив значний обсяг роботи із систематичного дослідження з синтезу та перетворень сірку- та фосфоровмісних енамінів на гетероциклічні сполуки з сульфонільними та фосфорильними замісниками на атомах вуглецю гетероциклічного каркасу. По суті, дисертаційною роботою Соломянного Р.М. започатковане систематичне дослідження “некласичних” активованих енамінів стосовно до синтезу гетероциклів. Більшість із розроблених синтетичних методів придатні для створення комбінаторних бібліотек сполук з метою дослідження їх біологічної активності.

Вивчення біологічних властивостей одержаних сполук показало перспективність їхнього подальшого драг-дизайну. Значну практичну цінність дисертаційній роботі надає і те, що більшість опрацьованих автором методів виходять з доступних комерційних продуктів, але дозволяють отримувати гетероциклічні сполуки з чималим потенціалом їхнього подальшого використання.

Повнота опублікування матеріалів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи повністю розкриті в авторефераті та відображені у 14 друкованих працях - 8 статтях та тезах 6 доповідей. Основні результати роботи доповідались на українських та міжнародних наукових конференціях.

Загальна оцінка змісту дисертації, зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота Соломяного Р.М. складається зі вступу, літературного огляду, 5 розділів обговорення власних досліджень дисертанта, списку використаних літературних джерел та додатку. Експериментальну частину наведено в кінці кожного з розділів.

Вступ містить усі необхідні складові частини і відповідає існуючим вимогам. Дисертант у цьому розділі зосереджує увагу на перспективності розвитку нових шляхів синтезу сульфонільних та фосфорильних похідних гетероциклічних молекул та обґрунтовує доцільність такого загального синтетичного підходу, що може дати змогу одержувати широке коло різноманітних гетероциклів, які містять вказані фармакофорні групи. Зважаючи на незначний обсяги інформації з обраної тематики, автор проаналізував наявну літературу та показав, що тема роботи є актуальною.

Чотири розділи присвячено розробці методів перетворення сульфоніл- та фосфорилвмісних енамінів на моно- та біциклічні гетероцикли. Варто зазначити, що, по мірі викладення фактичного матеріалу свого дослідження, автор подає дані фізико-хімічних методів аналізу, що підтверджують індивідуальність та будову синтезованих сполук, логічно наводяться висновки, які підсумовують і упорядковують результати експерименту.

Завершує роботу частина з пошуку біологічної активності синтезованих сполук, яка наочно демонструє їх перспективність як нових об'єктів медичної та фармацевтичної хімії.

Дисертацію в цілому можу визнати виключно логічною — формулювання задач дослідження, вибір класів стартових субстратів, послідовність викладення матеріалу і зроблені висновки демонструють високий професійний рівень здобувача.

Ретельно виконане, актуальне за змістом і велике за обсягом, дослідження Романа Миколайовича Соломяного все ж не позбавлене невеличкої низки недоліків.

1. При обговоренні можливих маршрутів синтезу сполук 5.8 (с.107, 108) зроблено припущення щодо більшої реакційної здатності хромонового фрагменту порівняно з оксазольним. На мій погляд, в обраних умовах - реакція відбувається з 50-кратним надлишком концентрованого киплячого розчину гідразину (2.5мл ГГ в 5 мл етанолу) — можна вважати, що реакційна здатність щодо розкриття хромонового та оксазольного циклів обох фрагментів є дуже близькою. Зроблене припущення про хемоселективність не має сенсу.
2. Подив автора про “розміщення синглетних сигналів NH піразольного циклу та OH о-гідроксифенільного фрагменту в досить слабкому полі (відповідно, 10.03–10.15 м.ч. та 13.42–13.51 м.ч.), що може свідчити на користь існування міцного внутрішньомолекулярного водневого зв'язку” (с.109) є слухним, але зовсім не дивним, особливо для хімзсувів протонів при нітрогенах 1-незаміщеного амінопіразолу. Цей факт неодноразово наведено в літературі. До того ж, це можна було б перевірити в умовах окремого ЯМР-експерименту.
3. Не завжди витримуються правила назв для сполук та реагентів. Наприклад, 2,6-дигідроімідазол[1,2-с]піримідин замість 2,6-

дигідроімідазо[1,2-с]піримідин (с. 4), Lawson's reagent замість Lawesson reagent і т.ін.

Зроблені зауваження не впливають на значимість виконаного дослідження і достовірність отриманих при його виконанні результатів.

Висновок. Дисертаційна робота Соломянного Р.М. «Синтез біоактивних гетероциклічних сполук з сірко- та фосфоровмісними групами на основі функціоналізованих енамінів» є завершеним в межах поставлених завдань науковим дослідженням, відзначається актуальністю, новизною та практичною значимістю.


Матеріал, поданий у дисертації, дозволяє стверджувати, що за актуальністю теми, загальним обсягом, науковим та експериментальним рівнем виконання, новизною та достовірністю отриманих результатів, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота Соломянного Р.М. повністю 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 кандидатських дисертацій, а її автор Роман Миколайович Соломянний заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Завідувач лабораторії

конденсованих гетероциклічних сполук

Інституту органічної хімії НАН України,

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

 С. Л. Богза

