

## ВІДЗИВ

на дисертацію Моньки Наталії Ярославівни

“ Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот, представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Одним з актуальних завдань, що стоять перед хіміками-синтетиками, є отримання нових біологічно активних речовин, що поєднують у своїй структурі фармакофори різної природи. Практичний інтерес при цьому полягає у розробці таких методів синтезу, які дозволяють створення великих бібліотек нових хімічних сполук для тестування. Ця синтетична проблема є важливою і дисертаційна робота Моньки Н.Я., присвячена вдосконаленню і розширенню методів синтезу естерів тіосульфокислот та дослідженню хімічних властивостей цих сполук і можливостей їх використання, у цьому сенсі є **актуальною**.

Хімія гетероциклічних сполук є однією з найперспективніших в сучасній органічній хімії. Серед гетероциклічних сполук знайдено багато фізіологічно активних речовин, які знайшли застосування в медицині, ветеринарії, сільському господарстві. В своїй більшості це заміщені п'яти та шестичленні гетероцикли або їх конденсовані системи. Тому напрямок досліджень, вибраний автором для дисертаційної роботи, зокрема синтез і дослідження сполук, що поєднують в своєму складі гетероциклічні фрагменти і залишки тіосульфокислот, є важливим завданням для сучасної органічної хімії.

**Мета і задачі дослідження.** Головна мета авторського дослідження полягала в розробці препаративних методів синтезу нових алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот, оцінці їх реакційної здатності та біологічної активності, а також в прогнозуванні можливих напрямків

практичного застосування синтезованих сполук.

Для досягнення цієї мети автором детально досліджені нові та вдосконалені відомі методи одержання алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот різної будови; а також здійснено віртуальний біологічний скринінг та проведені експериментальні дослідження біологічної активності синтезованих сполук і запропоновані напрямки їх можливого практичного використання.

Слід відмітити, що описані в дисертації сполуки раніше практично не вивчалися, отже отримані автором результати становлять **наукову новизну роботи**.

**Дисертація складається** зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 172 сторінках (без списку літератури та додатків), містить 40 таблиць та 12 рисунків. Список використаних джерел нараховує 379 найменувань.

**Перший розділ** присвячений аналізу відомих з літератури методів синтезу, хімічних властивостей та можливостей практичного застосування естерів тіосульфокислот. Найбільший інтерес до синтезу нових естерів тіосульфокислот викликаний високою протимікробною активністю, широким спектром антибактеріальної дії, а також високою реакційною здатністю цих сполук. В той же час можливість модифікації вказаних естерів шляхом введення до їх складу нітрогеновмісних гетероциклічних замісників, що дозволяє одержувати сполуки з різноманітними властивостями, була вивчена недостатньо. Дисертаційна робота Н.Я. Моньки заповнює цей пробіл.

**Другий розділ** дисертації описує результати детального дослідження автором методів синтезу алкілових естерів 4-ациламінометилбензен- та 4-амінометилбензентіосульфокислот. Знайдено умови за яких основними продуктами хлорсульфування ациламінометилбензенів є 4-ациламінометилбензенсульфохлориди та запропоновані методики синтезу нових солей 4-ациламінометилбензен- та 4-амінометилбензентіосульфокислот. Особливо слід відзначити, що дисертанткою розглянуті різні шляхи одержання

алкілових естерів 4-амінометилбензентіосульфокислоти, а саме: деацилюванням алкілових естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти, деацилюванням натрій 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил]-бензентіосульфонату та інші

**Третій розділ** присвячений вивченню можливостей синтезу нітрогенвмісних гетероциклічних та карбоциклічних естерів тіосульфокислот. Н.Я.Монькою розроблений метод синтезу вказаних сполук шляхом гетерилування солей ароматичних та гетероциклічних тіосульфокислот хіназоліновими та хіноліназаміщеними галогеновмісними похідними, отримання естерів тіосульфокислот з піримідиновим фрагментом на основі 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміну та 2-аміно-6-метилпіримідин-4-олу, а також з піримідиновим фрагментом зі сторони тіольного сульфуру. Дослідження хімічних властивостей отриманих естерів в основному було зосереджене на вивченні реакцій з нуклеофільними реагентами. Це, зокрема, дозволило запропонувати новий метод синтезу піримідинсульфенамідів.

**Четвертий розділ** дисертації присвячений вивченню можливостей практичного використання синтезованих тіосулфоестерів. Ця частина роботи проводилась у двох напрямках – теоретичному і практичному. Проведення віртуального біологічного скринінгу з допомогою комп'ютерної системи PASS та молекулярного докінгу виявлено перспективні напрямки подальших експериментальних біологічних досліджень синтезованих сполук.

Експериментальні дослідження виявили ефективні антимікробні субстанції, деякі з яких характеризуються вибірковістю дії, а також речовини з антитромботичною та антивірусною активностями. Вивчення цитотоксичності і впливу на тирозинові протеїнкінази деяких отриманих тіосульфонатів показало їх перспективність для подальших досліджень.

**Достовірність результатів та висновків.** Рецензована робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Одержано та узагальнено великий за об'ємом матеріал, опис якого міститься в п'ятому розділі дисертації. Автор

алкілових естерів 4-амінометилбензентіосульфокислоти, а саме: деацилюванням алкілових естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти, деацилюванням натрій 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил]-бензентіосульфонату та інші

**Третій розділ** присвячений вивченню можливостей синтезу нітрогенвмісних гетероциклічних та карбоциклічних естерів тіосульфокислот. Н.Я.Монькою розроблений метод синтезу вказаних сполук шляхом гетерилування солей ароматичних та гетероциклічних тіосульфокислот хіназоліновими та хіноліназаміщеними галогеновмісними похідними, отримання естерів тіосульфокислот з піримідиновим фрагментом на основі 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміну та 2-аміно-6-метилпіримідин-4-олу, а також з піримідиновим фрагментом зі сторони тіольного сульфуру. Дослідження хімічних властивостей отриманих естерів в основному було зосереджене на вивченні реакцій з нуклеофільними реагентами. Це, зокрема, дозволило запропонувати новий метод синтезу піримідинсульфенамідів.

**Четвертий розділ** дисертації присвячений вивченню можливостей практичного використання синтезованих тіосулфоестерів. Ця частина роботи проводилась у двох напрямках – теоретичному і практичному. Проведення віртуального біологічного скринінгу з допомогою комп'ютерної системи PASS та молекулярного докінгу виявлено перспективні напрямки подальших експериментальних біологічних досліджень синтезованих сполук.

Експериментальні дослідження виявили ефективні антимікробні субстанції, деякі з яких характеризуються вибірковістю дії, а також речовини з антитромботичною та антивірусною активностями. Вивчення цитотоксичності і впливу на тирозинові протеїнкінази деяких отриманих тіосульфонатів показало їх перспективність для подальших досліджень.

**Достовірність результатів та висновків.** Рецензована робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Одержано та узагальнено великий за об'ємом матеріал, опис якого міститься в п'ятому розділі дисертації. Автор

виявила експериментальну майстерність для виділення та ідентифікації одержаних сполук. Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою методів спектроскопії протонного магнітного резонансу та ІЧ-спектроскопії. Отже, достовірність основних результатів не викликає сумніву і в мене немає серйозних зауважень по суті наведених в дисертації результатів.

Проте на деяких моментах, які, на мій погляд, треба було б відобразити, хоча зупинитися. Безумовно, слід було б навести дані спектроскопії ЯМР  $^{13}\text{C}$  отриманих естерів, хоча б для деяких представників з кожного типу отриманих сполук. Майже всі з описаних в дисертації нових сполук є стабільними кристалічними речовинами і, безумовно, слід було б використати метод рентгеноструктурного аналізу для вивчення особливостей їх будови, наприклад, впливу на довжину зв'язків  $\text{SO}_2\text{-S}$ ,  $\text{SO}_2\text{-C}$  і  $\text{S-C}$  природи різноманітних циклічних і гетероциклічних замісників. Такі дані могли б допомогти, наприклад, при прогнозуванні результатів реакції естерів тіосульфокислот з нуклеофільними реагентами..

Деякі питання виникають також до тієї частини роботи, в якій наведені результати сульfoxлорування бензилфталіміду та ацетилбензиламідю. В результаті автор отримала суміш відповідних *o*- і *p*-ізомерів і знайшла досить простий спосіб їх розділення. В подальшому вся робота проводилась лише з *p*-ізомерами і нічого не говориться про можливість утворення естерів з *o*-ізомерів. Маючи на увазі, що синтези всіх естерів проводились для вивчення їх біологічної активності, було б цікаво, якби автор дослідила б вплив положення сульфонільної групи в бензольному фрагменті на ці властивості. В дисертації не обговорюється можлива причина заміщення тільки двох атомів бромю при реакції броманілу з 4-кратним надлишком солей тіосульфокислот ( стор. 99). В роботі не вказано, що сполука **3.36** була описана в літературі раніше і, відповідно, не порівняні методи синтезу і фізичні властивості ( див. J.Chem.Soc. Perkin Trans1, 1972, 4, p.522).

Дисертаційна робота не позбавлена деяких невдалих виразів і помилок в тексті. Наприклад: “ висадження льодом з реакційної маси“, (стор.58).

**Загальна оцінка роботи.** В цілому дисертаційна робота Моньки Н.Я. є цілісним науковим дослідженням, яке виконане на серйозному науковому та експериментальному рівні. Ознайомлення з науковими працями дисертантки, які опубліковані в фахових хімічних журналах, дає змогу зробити висновок, що вона є добре підготовленим спеціалістом в області хімії похідних тіосульфокислот, а представлена робота є **новою та оригінальною**. Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи.

Рецензована робота відповідає вимогам МОН України до кандидатських дисертацій, а її автор – Монька Наталія Ярославівна заслуговує присудження їй наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

доктор хімічних наук, професор,  
заслужений діяч науки і техніки України

Ю.Г.Шермолович

