67-72.11/2
03.02.16

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Моньки Наталії Ярославівни
„Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних
естерів тіосульфокислот",
поданої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
за спеціальністю 00.00.03 – органічна хімія

Тіосульфокислоти та їх похідні є унікальними в хімії біологічно активних сполук, оскільки вони є структурними аналогами природних фітонцидів, виділених із часнику *Allium sativum*, цибулі *Allium cepa*, глибоководної морської водорості *Echinocardium cordatum*. Сучасна медицина розглядає використання препаратів, створених на основі речовин, виділених із цих рослин, як перспективний напрям терапії атеросклерозу, коронарного тромбозу, астми і мікробних інфекцій. Відомо, що синтетичні естери тіосульфокислот також проявляють широкий спектр біологічної активності, що часто перевищує ефективність природних аналогів. Немало з них запропоновано як лікарські засоби, консерванти фруктів та овочів, ефективні засоби захисту рослин та рістрегулятори, інсектициди, біоцидні добавки. Естери тіосульфокислот є ефективними сульфенілюючими реагентами в органічному синтезі, а також цінними об'єктами для розв'язання складних питань молекулярної біології та біохімії.

Враховуючи високий синтетичний та фармакологічний потенціал похідних тіосульфокислот, вельми актуальним є конструювання систем з різноманітними фармакофорними фрагментами, зокрема шляхом поєднання тіосульфонатного фрагменту з гетероциклічними системами (хіназоліни, хіноліни, бензімідазоли, піримідини), оскільки це, ймовірно, призведе до виникнення нової чи модифікації існуючої біологічної активності.

Розширення кола похідних тіосульфокислот, вивчення їх методів синтезу та перетворень, пошук ефективних субстанцій лікарських засобів на їх основі є актуальним для органічної та медичної хімії, що обумовлює актуальність дисертаційної роботи Моньки Н.Я.

Дисертаційна робота Моньки Н.Я. виконана в руслі наукової тематики Національного університету "Львівська політехніка" і є складовою держбюджетних тем, що виконуються у цьому вузі.

Наукова новизна результатів полягає, в першу чергу, у розробці методів синтезу невідомих раніше естерів тіосульфокислот. Дисертантом розроблено препаративні методики отримання ряду нових аренсульфохлоридів, досліджено за їх допомогою реакції сульфонілювання 2-меркаптобензімідазолу та 2-меркаптобензотіазолу. Опрацьовано шляхи трансформації отриманих сульфохлоридів у відповідні тіосульфокислоти та розроблено методики їх S алкілювання.

Інший синтетичний підхід, який був використаний для отримання естерів тіосульфокислот, – реакції арильного та вінільного нуклеофільного заміщення в ряду 4-хлорхіназоліну, 2-хлорхіноліну та 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону і 2,3,5,6-[1,4]бензохінону відповідно. З'ясовано особливості перебігу цих процесів. Вперше здійснено синтез невідомих раніше нітрогеновмісних гетероциклічних та карбоциклічних тіосульфоестерів.

Вперше отримано тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом взаємодією 4,6-диметил-2-сульфенаміду піримідину з ароматичними та аліфатичними сульфіновими кислотами та алкілюванням солей ароматичних тіосульфокислот 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміном.

Ідентифіковано сполуки з антимікробною, антивірусною, антитромботичною активностями.

Основні положення і висновки дисертації достатньо аргументовані і є обґрунтованими. Їхня достовірність підтверджена експериментальними даними, які одержано із застосуванням хімічних та фізико-хімічних методів. Будову сполук, синтезованих вперше, підтверджували спектральними методами, елементним аналізом, хімічними перетвореннями. Експериментальні дослідження виконані ретельно і можуть бути відтворені.

Практичним доробком дисертаційної роботи можна вважати посильний внесок у розвиток сучасної синтетичної органічної хімії. Дисертантом розроблено зручні і прості препаративні методи одержання ряду нових тіосульфоестерів, скринінгові дослідження яких виявили високоактивні

речовини для поглиблених доклінічних досліджень. Отримані результати створюють передумови для цілеспрямованого пошуку нових лікарських засобів.

Перший розділ дисертації (літогляд) присвячений методам синтезу та хімічними властивостям S-естерів тіосульфокислот. Дисертантом детально опрацьовано літературу, що стосується згаданої проблеми, зроблено висновки про перспективи подальших досліджень. Окремо розглянуто біологічну активність S-естерів тіосульфокислот. Показано, що даний клас сполук володіє значним потенціалом для пошуку нових лікарських засобів.

У другому розділі обговорюються результати досліджень, що стосуються методів синтезу S-естерів 4-фталімідометил-, 4-[(метоксикарбоніл)аміно]метил-, 4-ацетиламінометил- та 4-амінометилбензентіосульфокислот. Дисертантом описано результати досліджень хлорсульфування бензилфталіміду, метилового естеру бензилкарбамінової кислоти та ацетилбензиламіду. Показано, що реакція у всіх випадках не є регіоселективною і відбувається з утворенням суміші *пара-* та *орто*-сульфохлоридів. На основі отриманих сульфохлоридів розроблено препаративні методики синтезу відповідних натрій та калій бензентіосульфонатів та досліджено реакції їх алкілювання. Описано методику деацилювання натрієвої солі 4-{[(метоксикарбоніл)аміно]метил}-бензентіосульфокислоти. Вперше синтезовано натрій 4-амінометилбензентіосульфонат, на основі якого одержано алкілові естери 4-амінометилбензентіосульфокислоти.

Предметом третього розділу є дослідження методів синтезу нітрогеновмісних гетероциклічних та карбоциклічних S-естерів тіосульфокислот. Дисертантом детально вивчено нуклеофільне заміщення атому галогену в 4-хлорхіназоліні та 2-хлорхінолін-3-карбальдегіді солями тіосульфокислот та синтезовано ряд невідомих досі тіосульфоестерів з хіназоліновими та хіноліновими фрагментами відповідно. Тіосульфоестери ж із піримідиновим фрагментом отримано алкілюванням солей тіосульфокислот 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміном та взаємодією 4,6-диметил-2-сульфенаміду піримідину з ароматичними та аліфатичними сульфіновими кислотами у спиртово-водному середовищі.

Описано препаративні методики синтезу та хлорсульфування 1-*H*-2-бензімідазолсечовини. Вперше отримано 2-(карбамоїламіно)-1*H*-бензімідазол-6-ілсульфохлорид та відповідну 2-(карбамоїламіно)-1*H*-бензімідазол-6-ілтіосульфокислоту. Отримані реагенти використано в синтезі алкілових та гетероциклічних естерів 2-(карбамоїламіно)-1*H*-бензімідазол-6-ілтіосульфокислоти.

Наведено дані щодо нуклеофільного заміщення атомів галогенів солями тіосульфокислот в галогеновмісних похідних 1,4-бензо- і 1,4-нафтохінону та синтезовано моно- і дизаміщені тіосульфонатні похідні. Проведено модифікацію алкілових естерів 4-амінобензентіосульфокислоти бензохіноновим фрагментом шляхом приєднання вказаних тіосульфоестерів до бензохінону та з допомогою біотрансформації лакказо каталізованим поєднанням з 2,5-дигідрокси-N-(2-гідроксиетил)-бензамідом.

У четвертому розділі наведено дані досліджень біологічної активності синтезованих похідних тіосульфокислот. Серед сполук цього класу знайдено низку сполук з тирозинкіназною, антитромботичною, антимікробною та антивірусною активностями. Здійснено прогнозування біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів з допомогою комп'ютерної системи PASS молекулярного докінгу.

Ознайомлення з роботою свідчить про те, що Монька Н. Я. отримала науково вагомі результати. Загалом, одержані експериментальні дані є надійним підґрунтям для інших дослідників, які будуть займатися синтезом та дослідженням естерів тіосульфокислот.

Зауваження до роботи:

- Дисертантом проведено дослідження антитромботичної, антимікробної та антивірусної активностей. Доцільно б було здійснити прогнозування даних видів активностей за допомогою програми PAAS та порівняти отримані результати з експериментальними даними. Це б дало змогу оцінити достовірність прогнозування з використанням програми PAAS.
- Для багатьох синтезованих речовин наведено коефіцієнт розподілу R_f. Проте у дисертації не вказано, які елюєнти для цього використовували.

- Для позначення мультиплетності сигналів у спектрах ПМР доцільно було б застосувати україномовні скорочення.
- Відсутня нумерація сторінок додатків А і Б. У додатку Б з середини таблиці відсутні номери сполук, що ускладнює роботу з дисертацією.
- У розділі 4 описано біологічну активність сполук А1-А3, Б1-Б3, В1-В3, Г1. Проте у роботі не наведено характеристик цих сполук та методології їх отримання.

Наведені зауваження не применшують наукового рівня роботи.

Вважаю, що дисертаційна робота Моньки Наталії Ярославівни „Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот" є завершеним науковим дослідженням, виконана на належному науковому рівні, відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
доктор хімічних наук, професор
кафедри органічної хімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка В.С. Матійчук

Підпис В.С. Матійчука засвідчую:
Вчений секретар
Львівського національного університету
імені Івана Франка, доцент О.С. Грабовецька