

Голові спеціалізованої вченої ради
ДФ 26.220.001 в Інституті біоорганічної
хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН
України, старшому науковому
співробітнику відділу хімії біоактивних
азотовмісних гетероцикліческих основ,
доктору хімічних наук
Качковському Олексію Дмитровичу

ВІДГУК

офиційного опонента – доктора хімічних наук, професора,
заслуженого діяча науки України
Інституту органічної хімії НАН України
Ониська Петра Петровича
на дисертацію Корнія Юрія Євгеновича
«Синтез нових іміногідантоїнових похідних з противірусною та
протираковою активністю»,
подану до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.220.001
в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
у галузі знань 10 – Природничі науки
за спеціальністю 102 – Хімія

Актуальність обраної теми дисертації.

Імідазол входить в десятку гетероциклів, фрагмент яких найчастіше зустрічається в схвалених для використання лікарських засобах. Зокрема, залишок гідантоїну присутній в багатьох синтетичних та природних біологічно активних сполуках, а наявність в молекулі сечовинного фрагменту відкриває широкі можливості для різноманітної функціоналізації, вивчення реакційної здатності, а також створення комбінаторних бібліотек. В цьому аспекті дисертаційна робота Корнія Ю. Є., націлена на «створення нових іміногідантоїнових похідних із цінними біологічними характеристиками», зокрема таких, що поєднують у своїй структурі залишок гідантоїну, фармакофорне сульфонамідне угруповання, фрагмент амінокислоти або трифлуорометилазиридину, є безумовно перспективним та актуальним завданням оскільки вона створює передумови для раціонального дизайну

ефективних лікарських засобів на основі таких сполук, що є одним із пріоритетних напрямків сучасної органічної та біоорганічної хімії.

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

Дисертаційна робота виконана у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероцикліческих основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України ім. В. П. Кухаря в рамках бюджетних тем №0115U002587 "Синтез нових біоактивних похідних азагетероциклів та дослідження їх властивостей", №0117U000096 «Синтези азотистих гетероциклів і фосфороорганічних сполук та дослідження їх біологічної активності», а також в рамках проекту Національного фонду досліджень України №2020.01/0075 «Розробка та синтез нових електронодефіцитних азолів, активних проти вірусів, що викликають опортуністичні інфекції».

Ступінь обґрутованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Мета і задачі дослідження сформульовані вірно, матеріали розділів викладено у відповідності з метою та сформульованими задачами. Метою та завданнями дисертаційної роботи є розробка препаративних підходів до нових біоактивних сульфонамідних похідних іміногідантоїну на основі N-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)сечовин та вивчення їх біологічної активності.

Об'єктом дослідження є 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрили, функціоналізовані сечовини, іміногідантоїни та інші гетероцикли на їх основі, а предметом – синтетичні підходи, хімічні, структурні та біологічні властивості нових похідних гідантоїну із сульфонамідним та/або трифлуорометилдіазириновим фрагментом. Для виконання задач та досягнення мети використані сучасні методи органічного синтезу, спектроскопія ЯМР, включаючи двомірну, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, хроматографія. Комплексне застосування даних методів дозволяє вирішити задачі дослідження та отримати достовірні результати, на яких базуються зроблені обґрутовані висновки.

Дисертаційна робота Корнія Ю.Є. викладена на 154 сторінках і складається зі вступу, семи розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, що включає 99 найменувань та додаток. Робота включає анотацію, містить 8 таблиць та 17 рисунків.

В першому розділі дисертації автором зроблено аналіз літературних даних стосовно гетероциклізацій на основі N-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів. Розділ написаний кваліфіковано, матеріал огляду структуровано за типом фрагменту поліфункціонального субстрату, який залучається у процес: гетероциклізації за участі фрагмента C=CNHC=O; циклізації із залученням нітрильної групи; гетероциклізації, що супроводжуються елімінуванням нітрильної групи. Дуже важливо, що автор аналізує препаративні можливості різних методів, очікувані складнощі та обмеження. В результаті зроблено висновок про високий синтетичний потенціал N-ацилдихлороакрилонітрилів та перспективність вивчення гетероциклізацій малодосліджених похідних із N-сечовинним фрагментом, спрямованих на одержання нових іміногідантоїнових похідних з противірусною та протираковою активністю.

Другий розділ присвячений синезу та гетероциклізаціям карбамоїльних похідних амінодихлороакрілонітрилу. Виявлено, що стабільність цих сполук, прийнятні методи їх одержання та напрямки циклізацій суттєво залежать від замісників. На основі N-хлоропропіл- та N-хлороетил похідних розроблено підхід до синтетично перспективних іміноімідазоліонів. У випадку N-хлороетильної похідної знайдена цікава внутрішномолекулярна циклізація, що супроводжується рециклізацією та утворенням конденсованої імідазооксазольної системи. Показано, що метилзаміщені N-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)сечовини при взаємодії з амінами утворюють 2,5-діаміно-4-цианооксазоли або функціоналізовані імідазолони, а напрямок реакції визначається природою аміну.

В третьому розділі описано синез сульфамідів на основі іміноімідазолону. Встановлено, що гетероциклізація амінодихлороакрилонітрилу із хлоросульфонілізоціанатом супроводжується

1,3-переносом хлоросульфонільної групи і приводить до заміщеного іміноімідазолону із ClSO₂ групою біля екзоциклічного атома азоту. Останній виявився дуже зручним реагентом для одержання цілої низки біологічно важливих сульфамідів, в тому числі із складними функціоналізованими та фармакофорними угрупованнями.

В четвертому розділі розроблено метод синтезу трифлуорометилзаміщених діазиринів, що містять 4-, 5-, або 6-членний циклічний фрагмент із вторинною аміногрупою. Останні використані для синтезу сульфамідів на основі 5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамоїлхлориду. Модельні експерименти показали перспективність використання одержаних потенційно біоактивних сульфамідів із трифлуорометилдіазириновим фрагментом для введення фоточутливої мітки шляхом генерування відповідних карбенів і їх вклинення в біологічні середовища.

В п'ятому розділі досліджена противірусна активність, а в шостому – протиракова активність одержаних на основі іміногідантоїну сульфамідів. Виявлено сполуки з найвищою активністю проти штаму Gardner *Human polyomavirus 1*(BK-вірус), AD169 (*Human cytomegalovirus*) та GDGr K₁₇ (*Human cytomegalovirus*). Виходячи із залежності противірусної активності амінного залишку, зроблено висновок про перспективність пошуку більш активних похідних серед сполук цього класу.

Найбільш ефективні інгібітори росту ракових клітин виявлені серед сульфамідів на основі бензилметиламіну, алілметиламіну, піперидину та етилізоніпекотату. Важливо, що сполуки із найбільшою протипухлинною активністю виявились малотоксичними речовинами.

Експериментальна частина дисертації представлена в сьому розділі, в якому детально описані синтетичні, фізико-хімічні та біологічні експериментальні дані, наведені фізико-хімічні характеристики одержаних сполук.

Викладене вище свідчить про достатній рівень обґрунтованості висновків та рекомендацій дисертаційного дослідження. Висновки відповідають поставленим завданням та відображаються в оприлюдненій анотації дисертації. Поставлені задачі дисертаційного дослідження у цілому розкриті в повному обсязі.

Достовірність та наукова новизна одержаних результатів.

Достовірність результатів роботи визначається широким та вмілим використанням сучасних фізико-хімічних методів (^1H , ^{13}C , ^{19}F -ЯМР спектроскопія, хромато-мас спектрометрія, хроматографія, рентгеноструктурний аналіз), для виділення та встановлення будови синтезованих сполук.

Наукова новизна роботи полягає у виявленні певних закономірностей шляхів циклізації *N*-(2,2-дихлоро-1-ціаноетеніл)сечовин, створенні на основі іміноімідазолону нового будівельного блоку з хлоросульфонільною групою, придатного для синтезу широкого кола біоперспективних сульфамідів, розробці методу та синтезі перспективних для біомедичної хімії систем, що поєднують у своїй структурі гідантоїновий фрагмент, сульфамідну групу та фоточутливий трифлуорометилдіазириновий залишок; виявленні протиракових та противірусних властивостей одержаних сульфамідів.

. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертаційної роботи викладені у 12 наукових працях, в тому числі 4 наукових статтях в авторитетних українських та міжнародних фахових журналах, 1 статті в інших виданнях, семи тезах доповідей у матеріалах всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій.

Оцінка змісту дисертації.

В цілому дисертантом виконана велика за обсягом і важлива як для органічної так і біоорганічної хімії робота, виявлені цікаві неочікувані перетворення. На особливу увагу заслуговує створення нових будівельних блоків, здатних до різноманітної функціоналізації, зокрема систем, що

поєднують фармакофорні фрагменти іміногідантоїну та сульфаміду із фоточутливим діазириновим угрупованням, які є перспективними для біомедичних досліджень. Важливим результатом є виявлення нових типів сполук із антивірусною та антираковою активністю. Синтезовано багато нових сполук із складними фармакофорними фрагментами, що потребувало неабияких зусиль та демонструє синтетичну майстерність автора та правильний вибір методологічних підходів. Виявлені сполуки з біологічною активністю можуть слугувати певною базою для дизайну структур для практичного використання.

Анотація відповідає змісту і основним положенням дисертації і не містить інформації, яка була б відсутньою в роботі. Висновки дисертації є обґрунтованими. Анотацію та текст дисертації оформлено відповідно до вимог діючого Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів».

З аналізу змісту тексту дисертації офіційним опонентом вбачається дотримання здобувачем вимог академічної добroчесності. Дисертаційне дослідження Корнія Ю.Є. містить посилання на згадані у тексті джерела інформації при використання ідей, розробок, тверджень, відомостей. Автором дотримано вимоги норм законодавства про авторське право; надано повну і достовірну інформацію про результати наукової діяльності, а також використані методи досліджень.

У наданій дисертації не виявлено ознак академічного plagiatu, само-plagiatu, фабрикації, фальсифікації та інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконаних дисертаційних досліджень.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.

Загалом високо оцінюючи дисертаційну роботу Корнія Ю.Є., варто зазначити окремі зауваження та дискусійні питання:

1. У розділі 2 (стор.57) показано, що іміноімідазоліон 2.4a при нагріванні із основою зазнає внутрішньомолекулярної циклізації, що

супроводжується трансформацією імідазольного циклу в оксазольний. Залишається неясним на якому етапі відбувається рециклізація: до внутрішньомолекулярної циклізації чи після?

2. Як пояснити різний напрямок гетероциклізації сполуки 1.73 із циклічними вторинними амінами (с.60, схема 2.7) та бензиламінами (с.61, схема 2.8)?
3. На с.59 наведена схема взаємодії генерованих *in situ* гетеродіенів 2.10 із Me_3SiCN (схема 2.6), яка передбачає 1,2-приєднання по зв'язку $\text{C}=\text{N}$ та наступну трансформацію N-силілпохідних 2.11 у ціанодихлоровініламіди 1.73, 2.7. Неясно, чому не розглядалась альтернативна схема 1,4-приєднання по гетеродіеновій системі $\text{C}=\text{NC=O}$, а наступні перетворення утворених O-силілпохідних приведе до тих же кінцевих продуктів.
4. Одне із ключових слів анотації - «N-карбамоїл-АДАН» (с. 7) - є малоприйнятним в цій якості, оскільки значення скорочення «АДАН» без його розшифровки залишається неясним.
5. В дисертації зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні недоліки, комп’ютерні друкарські помилки.

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

Загальний висновок та оцінка дисертації.

Дисертаційна робота Корнія Юрія Євгеновича на тему «*Синтез нових іміногідантоїнових похідних з противірусною та протираковою активністю*» є самостійним, завершеним науковим дослідженням.

Актуальність обраної теми досліджень, обґрунтованість наукових положень та висновків і запропонованих автором рекомендацій, сформульованих у дисертації, достовірність та наукова новизна одержаних результатів, повнота їх викладу в опублікованих працях свідчать про наукову самостійність автора, високий рівень підготовленості дослідження.

Одержані автором результати забезпечують вирішення актуального науково-вого завдання в галузі 10 Природничі науки.

Дисертаційна робота Корнія Юрія Євгеновича на тему «*Синтез нових іміногідантоїнових похідних з противірусною та протираковою активністю*» відповідає спеціальності 102 – Хімія та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах) затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року №261 (зі змінами і доповненнями від 03 квітня 2019 року №283), п.10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019 року №167, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний опонент:

Завідувач відділу хімії елементоорганічних сполук
Інституту органічної хімії НАН України,
доктор хімічних наук, професор

П.П. Онисько

