

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Григорів Галини Валеріївни** на тему «Синтез та біологічна активність конденсованих 2-аміно-3-*R*-4*H*-піранів на основі 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду», що подана до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки. 2-Аміно-4*H*-пірани відомі у сфері синтетичної та медичної хімії вже понад 50 років. Серед похідних даної гетероциклічної системи були знайдені сполуки з антибактеріальними, протипухлинними, протизапальними та аналгетичними властивостями. Відповідно зростає інтерес щодо синтезу нових молекул, що містять зазначений фармакофор, з метою подальшого пошуку серед них перспективних речовин задля створення нових лікарських препаратів.

Одним із зручних методів синтезу 2-аміно-4*H*-піранів є трикомпонентна взаємодія енолнуклеофілів, метиленактивних та карбонільних сполук. Такі реакції добре відомі в синтетичній органічній хімії та дозволяють швидко й ефективно одержувати цільові пірани. Автором дисертаційної роботи для вивчення в рамках даної взаємодії було обрано новий енолнуклеофіл – 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксид. Слід звернути увагу, як на невелику кількість попередніх досліджень даної сполуки, так і на той факт, що вона є цікавою з хімічної та фармакологічної точки зору. Структурна подібність з циклічними 1,3-дикарбонільними сполуками дозволила запропонувати використання 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду в трикомпонентному синтезі 2-аміно-4*H*-піранів. Варто зазначити, що саме група енолнуклеофілів є найбільш широко дослідженою у подібних реакціях, тому доцільним та актуальним є пошук нових сполук з такими властивостями. Щодо біологічної активності, то попри те, що вона для похідних 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду виявилась мало дослідженою, привертає увагу структурна подібність даної гетероциклічної системи до 4-гідроксикумарину та 1*H*-2,1-бензотіазин-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду.

Для зазначених структур відомі біологічно активні похідні з антикоагулянтними, антимікробними, протизапальними та анальгетичними властивостями.

Таким чином актуальність дисертаційної роботи полягає у змістовному синтетичному дослідженні, та в пошуку нових перспективних біологічно активних молекул. Обраний напрямок має значний науковий потенціал з огляду на сучасні положення органічної, медичної хімії та фармакології.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану НДР Національного фармацевтичного університету за темою «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (№ державної реєстрації 0114U000943, 2014-2019 рр.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертаційній роботі. Достовірність представлених у роботі результатів дослідження не викликає сумнівів. Завдання повністю відповідають меті дисертаційної роботи, та були виконані в повному обсязі. Висновки сформульовані коректно та чітко, вони є науково обґрунтованими та враховують усі одержані результати докладних теоретичних і експериментальних досліджень. Синтетична експериментальна частина виконана згідно загальноприйнятих підходів. Будова синтезованих сполук однозначно встановлена з використанням комплексу сучасних фізико-хімічних методів дослідження (^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопія, хромато-мас спектрометрія, ІЧ-спектроскопія, рентгеноструктурний аналіз). Фармакологічні дослідження проводились відповідно до сучасних стандартів.

Наукова новизна дисертаційних досліджень. Новизна дисертаційної роботи полягає у вивченні малодослідженої гетероциклічної системи 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду, що дозволило:

- вперше дослідити її трикомпонентні взаємодії з метиленактивними та карбонільними сполуками, показати особливості їх перебігу в залежності від природи вихідних речовин та умов проведення реакції;
- вперше синтезувати 2-аміно-3-ціано-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксиди та спіро[(2-аміно-3-ціано-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксид)-4,3'-(індолін-2'-они)]

у випадку використання в зазначених реакціях малонодинітрилу та показати однозначність даної взаємодії;

- вивчити особливості перебігу реакції у випадку застосування етилціаноацетату, запропонувати її імовірний механізм, що включає поряд з утворенням цільових 2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін-3-карбоксилат 5,5-діоксидів також триетиламонієвих солей 3-[(4-гідрокси-2,2-діоксидобензо[*e*][1,2]оксатіін-3-іл)(*R*)метил]бензо[*e*][1,2]оксатіін-4-олат 2,2-діоксидів – нового для зазначеної взаємодії продукту;
- дослідити взаємні перетворення триетиламонієвих солей та 2-аміно-4-арил-3-*R*-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксидів при взаємодії з метиленактивними нітрилами;
- запропонувати препаративні двокомпонентні методики синтезу амонієвих солей 3-[(4-гідрокси-2,2-діоксидобензо[*e*][1,2]оксатіін-3-іл)(*R*)метил]бензо[*e*][1,2]оксатіін-4-олат 2,2-діоксидів;
- вперше одержати 7-арил-7,14-дигідробензо[5,6][1,2]оксатііно[4,3-*b*]бензо[5,6][1,2]оксатііно[3,4-*e*]піридин-6,6,8,8-тетраоксиди в ході трикомпонентної взаємодії, та розробити препаративну двокомпонентну методику їх синтезу;
- провести вивчення протизапальної, анагетичної, протимікробної дії синтезованих сполук та їх впливу на згортання крові.

Отримані результати дослідження підтверджено 4 патентами України на корисну модель.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Дисертаційна робота є підґрунтям для подальших наукових досліджень багатоконпонентних реакцій синтезу 2-аміно-4*H*-піранів з метою пошуку нових біологічно активних речовин. Розроблені методики синтезу, встановлені спектральні характеристики одержаних сполук розширюють теоретичні знання у даній сфері.

Практичне значення мають синтезовані сполуки з вираженими біологічними властивостями та одержані про взаємозв'язок «структура-біологічна дія» дані, що є основою для подальшого створення нових лікарських препаратів.

Результати досліджень впроваджено у науково-дослідну та навчальну роботу профільних кафедр закладів вищої освіти України.

Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Результати дисертаційної роботи Григорів Г.В. на достатньому рівні представлені в науковій літературі. Оpubліковано 22 роботи, серед яких – 5 статей, 13 тез доповідей, 4 патенти України на корисну модель. Одержані результати та висновки були представлені на конференціях різних рівнів з питань органічної та медичної хімії.

Структура дисертаційної роботи. Дисертаційна робота викладена на 199 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту дисертації – 123 сторінки друкованого тексту), складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел та 9 додатків. Робота ілюстрована 11 таблицями, 13 рисунками та 59 схемами. Список використаних джерел містить 145 найменувань, з них 25 кирилицею та 120 латиницею.

Перший розділ дисертаційної роботи «Методи синтезу, хімічні властивості та біологічна активність 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксидів та 2-аміно-4*H*-піранів» являє собою добре структурований та логічно викладений огляд літератури, що присвячений хімічним та біологічним властивостям 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду та 2-аміно-4*H*-піранів. Представлена інформація повною мірою розкриває перспективність запланованого дослідження та його актуальність.

У другому розділі «Синтез та хімічні властивості конденсованих 2-аміно-4*H*-піранів на основі трикомпонентної взаємодії 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду з метиленактивними нітрилами та карбонільними сполуками» наведено результати експериментальних синтетичних досліджень. Розділ містить п'ять підрозділів, в яких автор докладно зупиняється на особливостях взаємодії 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду з ароматичними, гетероциклічними, аліциклічними, аліфатичними альдегідами, ізатинами та метиленактивними нітрилами. В розділі описано синтез цільових 2-аміно-3-*R*-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксидів, спіро[(2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксид)-4,3'-(індолін-2'-онів)], та одержання нових продуктів – триетиламонієвих солей 3-[(4-гідрокси-2,2-діоксидобензо[*e*][1,2]оксатіін-3-іл)(*R*)метил]бензо[*e*][1,2]оксатіін-4-олат 2,2-діоксидів, 7-*R*-7,14-дигідробензо[5,6][1,2]оксатіін[4,3-*b*]бензо[5,6][1,2]оксатіін[3,4-*e*]піридин 6,6,8,8-тетраоксидів.

Третій розділ містить обговорення результатів дослідження біологічної активності 2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксидів та триетиламонієвих солей 3-(4-гідрокси-2,2-діоксидо-2,1-бензоксатіін-3-іл)-2,1-бензоксатіін-5-олат 2,2-діоксидів. Серед сполук, що вивчали, знайдені речовини з антибактеріальною, аналгетичною, антикоагулянтною та гемостатичною дією. Спіро[(2-аміно-3-ціано-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксид)-4,3'-(N-етиліндолін-2'-он)] з вираженою антимікробною активністю обрано для подальшого впровадження та розроблено для даної сполуки проект МКЯ.

У додатках наведено дані фізико-хімічних методів дослідження (¹H-, ¹³C-ЯМР-спектроскопія, ІЧ-спектрометрія, мас-спектрометрія), проект МКЯ потенційного лікарського засобу – субстанції з антибактеріальною активністю, відбитки одержаних патентів на корисну модель та актів впровадження у навчальну та наукову роботу профільних кафедр.

Загальна оцінка роботи є позитивною. Проведені дослідження виконано на високому науковому рівні, але є наступні зауваження:

1. В ході дослідження взаємодії 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксиду, ароматичних альдегідів та етилціаноацетату автором встановлено, що під час реакції утворюється суміш продуктів, а саме – етил-2-аміно-4-арил-4H-піран-3-карбоксилати 9, триетиламонієві солі 10 та етил-α-ціано-β-арилакрилати 11. Чим можна пояснити, що в ході експерименту із реакційного середовища, як правило, виділяється лише один із продуктів? Яким чином можна запобігти утворенню сумішей продуктів?
2. При використанні малонодинітрилу в досліджуваній трикомпонентній взаємодії однозначно утворювались 2-аміно-3-ціано-4,6-дигідропірано [3,2-с][2,1]бензоксатіін-3-карбонітрил 5,5-діоксиди. При використанні етилціаноацетату селективність реакції втрачалася. Враховуючи дані, одержані при використанні етилціаноацетату, як метиленактивного нітрилу, чи застосовувалися інші представники даної групи сполук, наприклад, аміді ціаноцтової кислоти тощо?
3. Згідно до даних таблиці 2.1 (стр. 53) щодо оптимізації умов реакції поряд з триетиламіном та іншими каталізаторами основної природи автор використовував *n*-толуенсульфо кислоту. Чим обумовлений вибір

даного каталізатора під час оптимізації умов досліджуваної реакції? Чому не були використані інші кислотні каталізатори?

4. Автором запропоновано можливий механізм трикомпонентної взаємодії 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду, карбонільних сполук та етилціаноацетату, що включає два шляхи: з утворенням як інтермедіату аддукту Міхаеля *A* або енону *B*. Який із них на думку автора є більш імовірним і чому?
5. В ході дослідження було одержано триетиламонієві солі 3-(4-гідрокси-2,2-діоксидо-2,1-бензоксатіін-3-іл)-2,1-бензоксатіін-5-олат 2,2-діоксидів. Відповідно до попередніх досліджень *N*-етил-1*H*-2,1-бензотіазин-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду, автор робить висновок, що така хімічна поведінка є загальною властивістю циклічних SO₂-вмісних енолнуклеофілів типу XSO₂CH₂CO. Чи можливими є утворення подібних солей для циклічних 1,3-дикарбонільних сполук, що містять фрагмент COCH₂CO?
6. Для синтезованих сполук дані щодо гострої токсичності наведені тільки відповідно до розрахунків *in silico*. Доцільним було встановити гостру токсичність експериментально, принаймні для сполуки, яка обрана автором для подальшого впровадження, та на яку розроблено проект МКЯ.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертаційного дослідження. Автором одержано перспективні біологічно активні сполуки, для яких доцільно дослідити питання стереоізомерії та більш докладно вивчити фармакологічну дію, в тому числі – гостру токсичність. Результати дисертаційного дослідження рекомендовані для використання науковцям, що працюють за спорідненими тематиками.

Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.

Таким чином, підсумовуючи усі викладені вище факти, можна зробити висновок, що дисертаційна робота *Григорів Галини Валеріївни* «Синтез та біологічна активність конденсованих 2-аміно-3-*R*-4*H*-піранів на основі 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду» є завершеною кваліфікаційною науковою працею, яка за актуальністю, обсягом виконаних досліджень, обґрунтованістю наукових положень і висновків, новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів»,

затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року» зі змінами, а її автор, **Григорів Галина Валеріївна**, заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

завідувач відділу медичної хімії

ДУ «Інститут фармакології та
токсикології НАМН України»

доктор фармацевтичних наук, професор



А.М. Демченко

Григорів проф. Валерія А.В.
Засвідчує

20. 08. 2013

