

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка,
доктору хімічних наук, доценту,
доценту кафедри хімії
високомолекулярних сполук
хімічного факультету
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка
Вретік Людмилі Олександрівні

Рецензія

кандидата хімічних наук, доцента кафедри
органічної хімії хімічного факультету
Київського національного університету імені Тараса Шевченка
Мілохова Демида Сергійовича
на дисертацію Ващенко Богдана Вікторовича
«Синтез сульфамів та сульфонів карбаніонними та відновними циклізаціями
функціоналізованих нітрilів»,
представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань 10 – Природничі науки, спеціальності 102 – Хімія

На рецензію одержано текст дисертаційної роботи виконаної на 175 сторінках. Дисертація складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (170 найменувань), 57 схем та 13 таблиць.

Актуальність вибраної теми. Дисертаційна робота Ващенко Б.В. є результатом ретельних та глибоких досліджень у галузі органічної хімії. Синтез нових циклічних сульфонамідів (також відомих як сультами) є актуальним напрямком досліджень, що підтверджується інтересом наукової спільноти та фармацевтичних компаній до такого класу сполук. Найбільша

увага звернена до досліджень біциклічних конформаційно жорстких похідних сульфамідів, що потребують розширення наявного діапазону доступних похідних, а також нових синтетичних підходів зі встановленням їх закономірностей та обмежень. Іншим важливим аспектом сульфамідів є їх конформаційна наближеність до відповідних класичних насичених азагетероциклів, натомість володіючи важливими фізико-хімічними властивостями. Їх перелік включає низьку основність та підвищену гідрофільність у порівнянні з азагетероциклами. Отже, сульфаміди розглядаються як багатоцільові будівельні блоки для синтезу перспективних біологічно активних сполук, а також для синтезу аналогів нітрогенвмісних гетероциклів.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів полягає в розробці синтетичних підходів до гомологічного ряду сульфамідів та сульфонів, які містять алкільні, арильні, карбо- та гетероциклічні замісники. Сильною та цікавою з наукової точки зору частиною даної роботи є визначення обмежень розроблених методів, глибокий аналіз впливу стереоелектронних факторів на особливості проходження реакцій (як синтезу цільових сполук, так і подальших перетворень функціональних груп). Вперше досліджено перерозподіл електронної густини в енаміносольфамідах та сульфонах, що додатково містять електроакцепторні групи.

Крім того, розроблено невідомий у літературі та ефективний для широкого кола субстратів метод синтезу насичених спіроциклічних сульфамідів, що полягав у реакції внутрішньомолекулярної відновної циклізації ціаноалкілсульфонілфлуоридів дією борогідриду натрію у присутності солей Нікелю(2+). Дане перетворення слугувало новим синтезу спіроциклічних β- та γ-сульфамідів з раніше недоступним типом заміщення.

У першому розділі дисертації, який був відведений літературному огляду з назвою «Нітрили як перспективні реагенти для синтезу сульфамідів та сульфонів» проаналізовано наявні літературні джерела, що включали синтез властивостей сульфамідів та сульфонів з нітрилів. Дана група слугує активатором

сусіднього положення у реакціях циклізації, або реагує безпосередньо, зокрема реакціями конденсації. Літературний огляд підкреслює новизну та практичну важливість отриманих експериментальних результатів.

У другому розділі описано синтез нових 4-аміно- γ -сультамів з (цикло)алкільними та арильними замісниками виходячи з α -аміонітрилів. Сульфонілюючим агентом слугує метил-2-(хлорсульфоніл)ацетат, що дозволив в однореакторному режимі отримати різноманітні спіроциклічні 4-енаміно- γ -сультамкарбоксилати. Будову надійно підтверджено повним набором необхідних методів, а саме ІЧ, ЯМР ^1H , ^{13}C спектрів та рисунок РСА одного з продуктів реакції. Досліджено вплив стереоелектронних факторів на вихід продуктів у залежності від розміру замісників біля атома Нітрогену та четвертинного атома Карбону.

У третьому розділі описано синтез з α -ціаногідринів серії β -енаміно- γ -сультонів з α -естерним, α -нітрильним або α -арильним замісником. Показано, що в залежності від сили електронакцепторної групи синтез сультонів протікає в однореакторному форматі (у випадку естерів, нітрилів та ароматичних похідних з додатковими електроакцепторними замісниками), або через виділення проміжних ціаносульфонатів (для феніл-заміщених похідних). Наведені репрезентативні спектри ІЧ, ^1H та ^{13}C ЯМР спектрів для модельних речовин та молекулярна структура, отримана методом РСА. На відміну від випадку сульфонілювання більш стерично утруднених аміонітрилів, вплив стеричного фактора у сульфонілюванні та циклізації ціаногідринів на вихід продуктів є несуттєвим. Досліджено вплив перерозподілу електронної густини на спектральні характеристики та реакційну здатність синтезованих сультонів.

У четвертому розділі описано синтез спіроциклічних β -та γ -сультамів новим методом, що базувався на одностадійному внутрішньомолекулярному відновному сульфонілюванні ціаноалкілсульфонілфлуоридів. Необхідні нові прекурсори були отримані у багатограмових кількостях у відносно невелику кількість стадій, виходячи з комерційно доступних ціаноацетатів, а також азаетероциклічних нітрилів. Для синтезу спіроциклічних β -сультамів

описаний новий підхід, що включав реакції подвійного алкілювання 2-(трет-бутилтіо)ацетонітрилу.

У п'ятому розділі наведено експериментальні дані, методики синтезу сполук та опис спектральних даних

Ступінь обґрунтованості наукових положень. У дисертаційній роботі Ващенко Б.В. успішно досягнув поставленої мети, спрямованої на отримання нових sp^3 -збагачених сультамів та сультонів, які містять різні електроноакцепторні групи (CO_2Me , CN , ароматичні замісники з різними електронними ефектами) в α -положенні, а також (гетеро)спіроциклоалкіліденові замісники в γ -положенні. Будова всіх синтезованих речовин доведена повним набором необхідних спектральних та фізико-хімічних методів. Схеми хімічних перетворень оформлені гарно, змістовно та логічно. Відомості про особистий внесок дисертанта повною мірою наведені в дисертації.

Повнота викладення наукових результатів в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано в 4 статтях у міжнародних журналах, 2 патентах на винахід та 10 тезах доповідей на наукових конференціях. За змістом опублікованих наукових праць можна зробити висновок щодо повноти викладення у них основних положень дисертації. Водночас зміст анотації відповідає основним положенням дисертації.

Практична важливість результатів роботи полягає в розробці нових методів синтезу sp^3 -збагачених сультамів та сультонів, які містять різні електроноакцепторні групи (CO_2Me , CN , ароматичні замісники з різними електронними ефектами) в α -положенні, а також (гетеро)спіроциклоалкіліденові замісники в γ -положенні. Запропоновані підходи включали використання як вихідних сполук функціоналізованих аліфатичних нітрilів, а саме амініонітрilів, ціаногідринів та ціаноалкілсульфонілфлуоридів, що були синтезовані у цій роботі у багатограмових кількостях новими та оптимізованими методами.

При вивченні дисертації виникають наступні зауваження:

1. попри значний обсяг експериментальних даних та ретельне оформлення відповідної експериментальної частини, остання потребує певної стандартизації між різними частинами, що стосуються різних розділів основної частини дисертації (активні та пасивні конструкції у методиках, символи та умовні скорочення в описі спектрів);
2. бажано навести нумерацію сполук в експериментальній частині, що відповідає їх нумерації в Розділах 2–4;
3. наявна незначна кількість друкарських помилок в рукописі дисертаційної роботи;
4. перевірити кількість сигналів на спектрі ^{13}C ЯМР, наведеному на Рис. 2.5 на стор. 66;
5. пропоную розширити опис явища перерозподілу електронної густини, що зокрема впливає на можливість утворення слабкого внутрішньо-молекулярного зв'язку; дещо розширити наявні докази та аргументи.

Однак, вищенаведені недоліки не впливають на загальне позитивне враження від даної роботи, яка однозначно варта високої оцінки наукової спільноти. Робота написана гарною українською мовою, логічно структурована, та справляє загальне приємне враження, особливо частина роботи, описана у Розділі 4, що стосується раніше невідомої у літературі відновної циклізації ціаноалкілсульфонілфлуоридів, оскільки даний метод є надзвичайно перспективним напрямком подальших досліджень. Крім того, у Розділі 1 наявний гарний та змістовний літературний огляд. Наведені всі необхідні обґрунтування, які підтримані значним обсягом експериментальної роботи та поглибленою інтерпретацією експериментальних даних.

Вважаю, що дана дисертаційна робота відповідає 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 р. №261 (зі

змiнами) та вимогам Порядку присудження ступеня доктора фiлософiї та скасування рiшення разової спецiалiзованої вченої ради закладу вищої освiти, наукової установи про присудження ступеня доктора фiлософiї, затвердженому Постановою КМУ вiд 12 сiчня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора фiлософiї та скасування рiшення разової спецiалiзованої вченої ради закладу вищої освiти, наукової установи про присудження ступеня доктора фiлософiї» (зi змiнами, внесеними згiдно з Постановою КМУ № 341 вiд 21.03.2022 р.), а її автор Ващенко Богдан Вiкторович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фiлософiї за спецiальнiстю 102 – Хiмiя.

Доцент кафедри органiчної хiмiї
хiмiчного факультету
Київського нацiонального унiверситету
iменi Тараса Шевченка,
кандидат хiмiчних наук

Демид МIЛОХОВ