

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

Рецензія

доктора хімічних наук, член-кореспондента НАН України, професора
кафедри органічної хімії хімічного факультету Київського національного
університету імені Тараса Шевченка

Хилі Володимира Петровича

на дисертацію Гися Василя Юрійовича

«Синтез конденсованих 1,2,4-тіадіазепінів та 1,2-тіазепінів на основі
алкілсульфонамідів»,

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії

з галузі знань 10 «Природничі науки»

за спеціальністю 102 «Хімія»

Актуальність теми дисертації.

Сульфонаміди та їх циклічні аналоги представляють важливий клас сполук у сучасній хімії і фармації. Сульфонаміди відомі своєю антимікробною, протизапальною, антиканцерогенною та іншими корисними фармацевтичними властивостями. Їх структурна різноманітність і можливість модифікації дозволяють створювати нові сполуки зі специфічними діями, що робить їх привабливими об'єктами для досліджень у сфері медичної хімії. Циклічні аналоги сульфонамідів, зокрема семичленні, мають особливий інтерес через їхню структурну складність та унікальні властивості.

Отже, дослідження сультамів мають великий науковий та значний практичний потенціал та вносять вагомий вклад в розвиток органічної хімії, медичної хімії і не тільки.

У роботі диссертантаа досліджується отримання семичленних сультамів та їх поводження в різних хімічних перетвореннях. Окрім того, наявність за природою різних замісників та гетероциклів дозволило порівняти їх вплив на перебіг реакцій та отримання цільових систем з відповідними хімічними властивостями.

Загальні відомості про структуру дисертації.

Дисертація являє собою обґрунтоване, логічно побудоване, завершене наукове дослідження. Вона складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел (109 найменувань) та додатків. Загальний обсяг дисертації становить 118 сторінок друкованого тексту. Робота містить 21 рисунок та 8 таблиць.

У **вступі** наведено тему та актуальність роботи, сформульовано мету та задачі дослідження, відображено наукову новизну та практичну цінність отриманих результатів.

У **першому розділі** наведено детальний огляд літератури, який висвітлює різноманітність методів синтезу циклічних семичленних сульфонамідів, включаючи утворення зв'язків N-SO₂, C-NSO₂, C-SO₂N та C-C. Описані методи сульфонілювання, алкілювання, ацилювання, арилювання, відновного амінування та інші надають розуміння різноманітності та унікальних можливостей в їх синтезі. Розділ розкриває ключову роль семичленних сультамів у різних галузях хімії, включаючи медицину та синтетичну хімію.

У **другому розділі** наведено опис вибору найкращої стратегії для отримання конденсованих 1,2-тіазепінів з β -кетосульфонамідним фрагментом та їх отримання. Також у даному розділі наведені хімічні перетворення 1,2-тіазепінів.

Третій розділ присвячений конденсованим 1,2,4-тіадіазепін-5(4*H*)-онам. Розділ складається з двох основних підрозділів: отримання сультамів, в якому детально розглянуто результати впливу вихідних речовин та реакційних умов на утворення продуктів та їх структуру та хімічні властивості отриманих 1,2,4-тіадіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів, демонструються їх реакції з різними типами реагентів.

У **четвертому розділі** розглядається модифікація розробленого методу синтезу конденсованих кетотіадіазепінів, в основі якого лежить циклізація сульфонамідів за реакцією *сульфа*-Торпа відповідних ціаносульфонамідів. Також продемонстровано хімічні властивості отриманих енамінів.

У **п'ятому розділі** розглядається використання розробленого методу для альдольно-котонової конденсації альдегідів та кетонів та продемонстрована відмінність в їх поведінці.

Висновки дисертаційної роботи відповідають її змісту та поставленій меті.

Додаток 2 містить методики синтезу описаних речовин та їх фізико-хімічні характеристики.

Наукова новизна отриманих результатів.

Результати даної роботи мають практичне значення для сучасної органічної хімії та фармацевтичної хімії. Розроблені методи синтезу гетероциклічних сполук можуть бути використані для створення нових потенційних лікарських засобів, які базуються на бензо- та гетероконденсованих семичленних сультатах. Отримані результати, зокрема підхід до синтезу [1,2,4]тіадіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів, можуть сприяти розробці нових антимікробних, протизапальних та протипухлинних препаратів з більшою ефективністю та меншою токсичністю.

Ступінь обґрунтованості та достовірності результатів не викликає сумнівів, адже у ході роботи використані сучасні методи дослідження сполук,

а саме: спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , двовірна спектроскопія ЯМР, ІЧ спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз.

Практичне значення дисертаційної роботи Гіся Василя Юрійовича базується на наукових результатах проведених ним досліджень і полягає в розробці підходів для отримання нових гетероциклічних систем з корисними властивостями.

За матеріалами дисертаційної роботи **опубліковано** 3 статті у міжнародних журналах, що індексуються базами даних Scopus та Web of Science, 8 тез доповідей на міжнародних та українських наукових конференціях та двома патентами України на винаходи.

При ознайомленні з дисертацією виникли такі питання й зауваження:

1. Коли вивчається активність метиленової CH_2 -ланки автор отримує, ізооксазоли **2.18a,b**. Чи точно доведена така будова: O-N-CH, а не N-O-CH? Порівнюючи спектральні дані піразолів **2.16a,b** та ізооксазолів **2.18a,b** більше схоже що утворюється інший ізомер. Рекомендую отримати ^{15}N -мічений ізооксазол, для доведення будови.
2. Чи пробували бромувати метиленову ланку β -кетосульфонамідного фрагменту, щоб утворились бромкетони, які в подальшому можна використати для отримання гетероциклів, наприклад тіазолів по Ганчу?
3. В наведених вами модифікаціях карбонільної групи кетонів **2.6** отримано лише енаміни та спирти. Чи пробували ви отримати інші класичні похідні, такі як наприклад гідрозони та оксими?
4. Чи NH_2 -група енамінів може вступати в реакції, характерні для аміногрупи, наприклад ацилювання чи діазотування?

Однак, зазначені зауваження не впливають на загальну високу оцінку даної дисертаційної роботи, яка однозначно варта високої оцінки наукового товариства. Робота гарно структурована, є завершеною науковою працею з цінними результатами.

На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Гися Василя Юрійовича на тему: «Синтез конденсованих 1,2,4-тіадіазепінів та 1,2-тіазепінів на основі алкілсульфонамідів» відповідає вимогам, передбачених «Порядком присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, а Гись Василь Юрійович заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія».

Доктор хімічних наук,
член-кореспондент НАН України,
професор хімічного факультет
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка.

Хиля Володимир Петрович