ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію

Добриднєва Олексія Володимировича

«П'яти- та шестичленні S(IV)- та S(VI)-вмісні гетероцикли з S–N та S–O ендоциклічним фрагментом»,

подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю *02.00.03 – органічна хімія*

Актуальність теми дослідження. Дисертаційна робота О.В. Добриднєва присвячена розробці нових та оптимізації існуючих методів синтезу циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфоксимінів та сульфонатів, вивченню їх хімічних властивостей та прогнозуванню їх біологічної активності. Слід зазначити, що сульфуровмісні гетероциклічні сполуки становлять важливий і структурно різноманітний клас органічних речовин, що відіграють значну роль у сучасній синтетичній органічній, біоорганічній та медичній хімії. Введення атома сульфуру в гетероциклічні каркаси відкриває можливості для створення молекулярних архітектур із унікальними структурними, електронними, стереохімічними та фізико-хімічними властивостями. Зокрема, циклічні сульфінаміди, циклічні сульфонаміди, ендоциклічні сульфоксиміни та циклічні сульфонати привертають дедалі більшу увагу як цінні молекулярні каркаси та будівельні блоки.

У цьому зв'язку п'яти- та шестичленні сульфуровмісні гетероцикли становлять особливий інтерес. Наявність ендоциклічних зв'язків S–N або S–O суттєво впливає на молекулярну геометрію, електронну будову та хімічну поведінку сполук. Попри значний прогрес у хімії сульфуровмісних сполук, багато аспектів, пов'язаних із синтезом, структурними особливостями та хімічними перетвореннями цих гетероциклічних систем, залишаються недостатньо вивченими. Тому розробка ефективних методів синтезу зазначених класів сполук та їхньої подальшої модифікації є важливим напрямом сучасної органічної хімії.

Циклічні сульфінаміди – *сультіми*, що містять чотиривалентний атом сульфуру, є цікавими об'єктами завдяки своїм унікальним стереохімічним властивостям. Пірамідальна геометрія атома сульфуру та наявність неподіленої електронної пари зумовлюють точкову хіральність, що робить ці сполуки привабливими об'єктами для стереохімічних досліджень та асиметричного синтезу. Своєю чергою, циклічні сульфонаміди – *сультами* є важливими гетероциклічними сполуками, для яких характерний відносно стабільний ступінь окиснення атома сульфуру. Хімічна стабільність, полярність і

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
Вх. № 1019 «11/24»
«2» 11 2024 р.

специфічна хімічна активність сультамів сприяли зростанню їхнього значення у синтетичній та медичній хімії.

Ендоциклічні сульфоксиміни становлять ще один перспективний клас сульфуровмісних сполук. Сульфоксиміновий фрагмент також має специфічну тетраедричну будову та служить центром хіральності. Сульфоксиміни стали цінними функціональними елементами в сучасній медичній хімії, зокрема використовуються як біоізостерні еквіваленти сульфонамідних та карбоксамідних груп. Їх застосування в дизайні лікарських засобів дозволяє модифікувати полярність молекул, здатність до утворення водневих зв'язків та покращити метаболічну стабільність.

Циклічні сульфонати – *сультони* також заслуговують на увагу завдяки своїм унікальним структурним і хімічним властивостям. На відміну від ациклічних сульфонатів, сультони виявляють слабкі алкілюючі властивості з розкриттям циклу. Сульфонатний фрагмент у складі циклічних молекул відіграє важливу роль в органічній та біоорганічній хімії завдяки своїй полярності та гідрофобності.

Таким чином, актуальність теми дисертації зумовлена фундаментальним значенням сульфуровмісних гетероциклів у сучасній органічній, біоорганічній та медичній хімії, значним синтетичним потенціалом циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфоксимінів і сульфонатів, а також постійною потребою в нових ефективних методах їх одержання та структурної модифікації. Систематичне дослідження цих сполук сприяє розширенню фундаментальних знань у галузі хімії сульфуровмісних гетероциклів, а також розробці нових підходів до побудови молекулярних структур із потенційною біологічною активністю.

Дисертаційна робота О.В. Добриднєва виконана в межах бюджетних тем «Молекулярний дизайн біоізостерів природних сполук та мультикомпонентних матеріалів для цільової доставки лікарських препаратів» (2022–2024 рр., 22БФ037-07) та «Хемо-, регіо- та стереоселективні реакції для контрольованого синтезу біологічно активних сполук» (2025–2026 рр., 24БФ037-04).

Наукова новизна одержаних результатів не викликає сумнівів. Здійснено ґрунтовний аналіз літературних джерел та опубліковано в рейтингових журналах огляди, присвячені методам синтезу циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфонатів і ендоциклічних сульфоксимінів. Розроблена стратегія синтезу β-енаміно-γ-сультімів є принципово новою та ніколи раніше не використовувалася. Вперше одержано шестичленні ендоциклічні сульфоксиміни

зі спіроциклічним замісником та ендоциклічні сульфоксиміни з *S*-триазольним та *S*-фурановим замісниками. Значно розширено доступний хімічний простір функціоналізованих циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфонатів та ендоциклічних сульфоксимінів. Вперше вивчено хімічні властивості представників досліджених класів та одержано значну кількість нових сполук. Поєднання експериментальних синтетичних досліджень із сучасними фізичними методами дослідження та комп'ютерним моделюванням забезпечило розуміння взаємозв'язку між структурою нових молекул та їхньою реакційною здатністю, а також потенційною біологічною активністю.

Структура дисертації та обговорення результатів роботи. Дисертація складається зі вступу, п'яти розділів, висновків та чотирьох додатків. В додатках наведено список публікацій здобувача, а також копії статей, патентів та тез наукових доповідей. Дисертація викладена на 479 сторінках і містить 55 рисунків, 82 схеми та 4 таблиці.

Результати дисертації відображено у 48 публікаціях. 23 статті опубліковано у виданнях, проіндексованих в базі даних *Scopus* та/або *Web of Science Core Collection*. Серед них, відповідно до класифікації *SCImago Journal and Country Rank*, до першого квартилю (Q1) відносяться 2 статті, до другого квартилю (Q2) – 12 статей, до третього квартилю (Q3) – 8 статей, до четвертого квартилю (Q4) – 1 стаття. Дві статті опубліковано в наукових фахових виданнях України. Одержано 4 патенти України на винахід. Опубліковано 19 тез наукових доповідей на конференціях, в тому числі 13 міжнародних.

Перший розділ «*П'ятичленні циклічні сульфінаміди*» складається із літературної довідки, обговорення експериментальних результатів, висновків до розділу та списку публікацій за розділом. В такому ж порядку викладені наступні чотири розділи. В літературній довідці першого розділу розглядаються особливості будови сульфінамідного фрагмента та описані в літературі методи одержання β-енаміно-γ-сультімів. Обговорюється нова стратегія синтезу зазначених сполук на основі внутрішньомолекулярної конденсації сульфінільованих амінонітрилів за стратегією реакції *сульфа*-Торпа. *In silico* досліджуються параметри лікоподібності, ADME профіль та потенційна біологічна активність β-енаміно-γ-сультімів.

Другий розділ «*П'ятичленні циклічні сульфонаміди*» присвячений аналізу методів одержання β-енаміно-γ-сультамів та β-кето-γ-сультамів. Обговорюється розроблений метод синтезу β-енаміно-γ-сультамів, включаючи α-функціоналізовані похідні, за стратегією реакції *сульфа*-Торпа. Досліджуються хімічні

властивості одержаних сполук, зокрема активність енамінового фрагмента, вплив природи замісника або функціональної групи в п'ятому положенні на реакційну здатність β-енаміно-γ-сультамів. Аналізуються геометричні параметри синтезованих сполук та встановлюються закономірності структура-хімічна активність на прикладі енамінового фрагмента. Обговорюється розроблений метод синтезу β-кето-γ-сультамів за стратегією реакції *сульфа*-Дікмана. Приведено результат хімічних властивостей карбонільної та метиленової груп, вивчається вплив спіроциклічного та анельованого карбоциклічного замісників на реакційну здатність β-кето-γ-сультамів. Обговорюються розроблений метод синтезу γ-карбоксиалкіл-γ-сультамів за стратегією внутрішньомолекулярної реакції *карбо*-Міхаеля.

Третій розділ «*Шестичленні циклічні сульфонаміди*» вміщує обговорення розробленого методу синтезу *карбо*- і *гетеро*анельованих по грані «*c*» β-енаміно-δ-сультамів за стратегією реакції *сульфа*-Торпа. Вивчається таутомерія досліджуваних сполук та їхні хімічні властивості, зокрема активність енамінового фрагмента. Обговорюється розроблений метод синтезу β-кето-δ-сультамів за стратегією реакції *сульфа*-Дікмана. Досліджуються хімічні властивості сполук із карбонільною та метиленовою групами.

Четвертий розділ «*Шестичленні ендоциклічні сульфоксиміни*» присвячено синтезу функціоналізованих по п'ятому положенню ендоциклічних сульфоксимінів. Обговорюються розроблені методи синтезу шестичленних кето- та енаміносульфоксимінів. Вивчається реакційна здатність нових речовин та потенційна біологічна активність з використанням молекулярного докінгу.

П'ятий розділ «*П'ятичленні циклічні сульфонати*» складається із обговорення розроблених методів синтезу β-енаміно-γ-сультонів за стратегією реакції *сульфа*-Торпа. Вивчаються хімічні властивості та досліджується взаємозв'язок між структурою та реакційною здатністю в ряду α-заміщенних/функціоналізованих β-енаміно-γ-сультонів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. У дисертації представлено результати досліджень, проведених на належному науковому рівні із застосуванням передових методів органічного синтезу, а також комплексу фізико-хімічних, спектральних та розрахункових підходів, зокрема ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрії, рентгеноструктурного дослідження, теорії функціоналу густини та молекулярного докінгу.

Усі положення та висновки дисертаційної роботи є науково обґрунтованими. Вони грунтуються на експериментальних даних та логічно випливають із результатів дослідження. Отримані результати є цілком достовірними і не викликають жодних сумнівів.

Реферат дисертації узгоджується з дисертацією, повною мірою розкриває її зміст та відповідає встановленим вимогам.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.

Дисертаційна робота О. В. Добриднєва є цілісним науковим дослідженням з чітко вираженою науковою новизною та практичним значенням. В цілому принципових зауважень до роботи немає.

Щодо змісту дисертації є такі уточнення та питання.

1. У розділах 2.3 та 5.3 дисертаційної роботи, а також в авторефераті, автор використовує вираз «структура – активність» стосовно дослідження взаємозв'язку між будовою β-енаміно-γ-сультамів і β-енаміно-γ-сультонів та їх реакційною здатністю. Очевидно, в таких випадках краще використовувати вираз «структура – реакційна здатність».

2. У тексті роботи зустрічаються не зовсім зрозумілі посилання, як наприклад, «стандартні умови хімічних реакцій» (стор. 37), «жорсткі умови хімічних реакцій» (стор. 38), «помірно агресивні середовища» (стор. 50), «помірні кислотні та основні середовища» (стор 131), «…помірно підвищеної температури…» (стор.146).

3. Сполуки **2.31b** та **2.71h** мають ідентичну структуру.

4. Всі наведені в схемах сполуки, які згадуються в тексті, мають бути прономеровані.

5. У розділі 2.3 автор говорить про «унікальний приклад прояву граничних стереоелектронних ефектів замісника» стосовно положення та форми сигналу NH_2 групи у спектрі ^1H ЯМР сполуки **2.16** (рис. 2.10, стор. 69, 70). Однак сигнал є уширеним на 1.5 м.ч. та не має чіткої форми, що може також свідчити про наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Окрім того, автор не наводить прикладів реакційної здатності сполуки **2.16**, що могло б експериментально довести теоретичні обгрунтування.

Також по тексту зустрічаються друкарські помилки.

Однак, зазначене вище не є суттєвим та жодною мірою не впливає на високу позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Висновок. Загалом, в результаті виконаного дисертаційного дослідження отримано нові науково обґрунтовані результати в області органічної хімії, що

стосуються розробки нових підходів до синтезу циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфоксимінів та сульфонатів, а також вивченню їх хімічних властивостей. Дисертаційна робота О.В. Добриднєва є цілеспрямованим фундаментальним дослідженням і має завершений характер. За своїм обсягом, актуальністю, рівнем наукової новизни, практичної цінності, кількістю та якістю публікацій та глибиною зроблених висновків дисертаційна робота *«П'яти- та шестичленні S(IV)- та S(VI)-вмісні гетероцикли з S–N та S–O ендоциклічним фрагментом»* повністю відповідає п. 7, 8 та 9 "Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 року № 1197, а також вимогам Міністерства освіти і науки України до докторських дисертацій, а її автор **Добриднєв Олексій Володимирович** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю *02.00.03 – органічна хімія*.

Директор Інституту біоорганічної хімії
та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України,
доктор хімічних наук,
старший дослідник Олександр ГОЛОВЧЕНКО

УКРАЇНА * м. КИЇВ * ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ ім. В.П. КУХАРЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ * Ідентифікаційний код 03563790 *

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
Вх. № 1019 «Ч/Ч»
«2» 11 2026 р.