ВІДГУК

офіційного опонента – доктора хімічних наук,
професора, провідного наукового співробітника
Інституту органічної хімії Національної Академії Наук України
Тимошенка Вадима Михайловича
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 у спеціалізовану вчену раду Д26.001.25
у Київському національному університеті імені Тараса Шевченка
на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук
із спеціальності 02.00.03

Актуальність та наукова новизна обраної теми дослідження.

Одним з викликів сучасної органічної хімії є пошук та створення методів синтезу нових потенційно перспективних сполук для вивчення в різних галузях, насамперед, в медичній хімії та агрохімії. Розвиток такого напрямку досліджень часто ґрунтується на застосуванні принципу біоістерізму, тобто, заміні атомів або функціональних груп активної молекули на структурно подібні фрагменти. Цей принцип широко використовується для покращення властивостей молекули, в тому числі шляхом підвищення ефективності зв'язування з мішенню, зменшення нецільових взаємодій; покращення фармакодинамічного профілю, а також для тонкого налаштування фізико-хімічних параметрів, таких як розчинність, ліпофільність або мембранна проникність. Одними з найпоширеніших структурних фрагментів, що зустрічаються в природних біологічно активних сполуках, а також в синтетичних лікарських препаратах є п'яти- та шестичленні азотовмісні гетероцикли, що містять амідну або естерну групу. Біоізостерна заміна таких груп може привести до реалізації нових властивостей, корисних для пошуку нових потенційно активних сполук. В дисертації Добриднєва О.В. розглядаються ряд таких гетероциклічних біоізостерів, а саме гетероцикли з ендоциклічними сульфінамідними, сульфонамідними, сульфоксімінними або сульфонатними угрупуваннями. Такий вибір структурних фрагментів є актуальним, оскільки вони, насамперед сульфонамідний фрагмент, широко розповсюджені серед відомих лікарських препаратів. Оскільки сульфуровмісні функціональні групи є фрагментами гетероциклічного каркасу, їх можна вважати біоізостерами лактамів та лактонів і вони мають свої скорочені назви – сультіми, сультами та сультони, відповідно. Загальновідомо, що ефективність проектів по відкриттю ліків залежить від об'єму синтетично доступного

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
Вх. № 1020 «12» 11 2026р.

хімічного простору. Окрім сульфонамідного угрупування, яке широко представлено серед наявних лікарських препаратів, сполуки з сульфінамідним та сульфоксімінним фрагментами дуже рідко зустрічаються в складі біологічно активних сполук, Для сульфінамідів це можна пояснити наявністю атома сульфуру в проміжному ступені окиснення, що додає складності до їх синтезу, а сульфоксіміни є відносно новим класом сполук, препаративні методи отримання яких для проведення досліджень достатньо не розроблені. Додатковим викликом є синтез похідних таких типів з функціональними групами, здатними до подальших перетворень, що має суттєво розширити простір нових потенційно активних сполук. Враховуючи вищесказане, вважаю дисертаційну роботу Добриднєва О.В. науково обґрунтованим дослідженням, з чітко поставленою метою, актуальною та таку, що має наукову новизну та практичну цінність.

Обговорення результатів та зміст роботи

Дисертаційна робота складається з двох частин. Перша частина – опис та обговорення отриманих автором результатів, вона складається з п'яти розділів, висновків, списку публікацій автора за темою роботи та викладена на 167 сторінках. В другій частині роботи наведені копії наукових статей, що опубліковані за темою дисертації, копії отриманих автором патентів та копії тез доповідей на наукових конференціях, всього 312 сторінок. Кожен розділ дисертації починається з літературної довідки, в яких підсумовуються відомі літературні дані з теми розділу, надається опис відомих синтетичних підходів до сполук, що розглядаються, і закінчується списком публікацій автора за розділом.

Перший розділ дисертації присвячено п'ятичленним циклічним сульфінамідам або скорочено – сультімам. В літературній довідці зазначено, що однією з особливостей сполук цього класу є наявність стереогенного атома сульфуру, завдяки якому такі сполуки можна отримувати в оптично активній формі і вони можуть слугувати хіральними індукторами в асиметричному синтезі. Також зазначено, що отримання таких сполук пов'язано з певними труднощами, через находження атому сульфуру в проміжному ступені окиснення вони досить чутливі до окисників та кислот Льюіса. Тому робота з ними вимагає досвідченості і високої кваліфікації експериментатора. Автор відмітив той факт, що серед відомих методів синтезу циклічних сульфінамідів відсутні дані про застосування для їх отримання реакцій *сульфа*-Кляйзена та *сульфа*-Торпа. Автором була

розроблена стратегія застосування такого типу циклізацій для синтезу β-енаміно-γ-сультімів, що полягала у внутрішньомолекулярній конденсації сульфінільованих амінонітрилів в присутності сильної основи. Дана методологія дозволила отримати ряд функціонально заміщених гетероциклічних сульфінамідів та за допомогою *in silico* дослідження оцінити їх потенційну біологічну активність методом молекулярного докінгу. Було показано, що β-енаміно-γ-сультіми проявляють високий ступінь лікоподібності, мають потенційну здатність інгібувати альдегіддегідрогеназу, що відкриває шлях для їх вивчення як потенційних лікарських препаратів. Даний розділ дисертації було опубліковано в трьох наукових роботах та матеріал доповідався на профільній науовій конференції.

В ***другому розділі*** дисертації розглядається найбільш відомий і чисельний клас сульфонамідів. В літературній довідці, якою починається розділ, відмічено, що вони є метаболічно стійкими біоізостерами карбоксамідів, їх стереоелектронні особливості широко та успішно використовуються в дизайні та розробці нових біологічно активних сполук та сполук-лідерів. В межах теми даного розділу автор зосередився на розробці методів синтезу β-енаміно- та β-кето-γ-сультамів. Для побудови циклічного каркасу, як і в попередньому розділі, була використана реакція *сульфа*-Торпа, що полягала у внутрішньомолекулярній циклізації сульфонільованих амінонітрилів, отриманих з доступних α-амінонітрилів та сульфонілхлоридів. Автор знайшов, що N-метил заміщені амінонітрили легко утворюють δ-незаміщені β-енаміно-γ-сультами при взаємодії з метансульфонілхлоридом, в той час як при використанні амінонітрилів з довшим, ніж метил, або з циклоалкільним замісником отримуються α-мезил заміщені сультами. Це цікавий факт, і автор детально його вивчив і дав пояснення напрямку перебігу таких реакцій. Використання в даних реакціях сульфонілхлоридів з електроноакцепторними функціональними групами (нітрильною або алкоксикарбонільною) дало змогу отримати сультами зі здатними до подальших перетворень замісниками в δ-положенні циклу. Наступним етапом в цьому розділі є вивчення хімічних властивостей отриманих енаміносультамів. Автор показав, що реакції з таким гетероелектрофілами як бром або азотиста кислота проходять по атому карбона в 5-ому положенні, а реакції з карбоелектрофілами (оцтовий ангідрид або бензоїлхлорид) відбуваються по енамінному азоту. При використанні такого *біс*-електрофіла як диметоксибутан-2-он задіюються одразу два нуклеофільних центри енаміносультамів і утворюється анельована біциклічна структура. Енамінний фрагмент можна гідролізувати до кетону з утворенням

кетосультамів, проте такі кето сполуки автор отримав іншим методом, використавши для гетероциклізацій N-мезильовані естери α-амінокислот. Розроблені методики дозволили отримати цілий ряд β-кето-γ-сультамів як моноциклічної, так і біциклічної будови. Кето група в таких сполуках була відновлена до спиртової, яка в свою чергу була промезильована і відщеплена з утворенням ненасичених сультамів. Подвійний зв'язок останніх був відновлений воднем. Слід відзначити, що отримані насичені сультами таким шляхом були синтезовані вперше. Алкілування сультамів проходить неоднозначно і залежить від природи субстрату та реагенту. Автор ретельно вивчив ці залежності. Також були детально вивчені реакції з електрофільними реагентами. Зроблений автором доробок в цьому напрямку значно розширив коло сультамів і відкрив можливості їх синтезу та подальших застосувань в синтетичній практиці. Несподіваний результат автор отримав при намаганні провести деоксофлуорування кетосультамів при дії диалкіламіносульфотрифторидів. Замість очікуваної структури з гем-дифлуоридним фрагментом отримано 5-флуоро-5-диалкіламінотіокутосультами, тобто відбувається реакція флуоро-Пуммерера. Іншим напрямком досліджень, що розглядаються в цьому розділі, є синтез γ-карбоксиалкіл-γ-сультамів, тобто сультамів, що мають функціональну складноестерну групу в третьому положенні циклу. Автор розробив новий метод отримання таких сполук, що полягав у взаємодії 2-хлороетансульфоніл хлориду з різними естерами α-амінокислот. Проміжні карбоксиалкіл вінілсульфонаміди, що утворюються, під дією основ зазнають внутрішньомолекулярної циклізації даючи цільові функціонально заміщені кетосультами. Крім власне синтетичної частини в цьому розділі зроблено аналіз залежності реакційної здатності β-енаміно-γ-сультамів від їх спектральних, геометричних та термодинамічних параметрів. Шляхом порівняння даних рентгеноструктурного аналізу, розрахункових та спектральних даних встановлено залежності структура-активність. Матеріали, що включені до другого розділу, опубліковані в 16 статтях та доповідалися на 14 фахових конференціях. Про практичну цінність отриманих результатів свідчить отримання трьох патентів України на винахід.

В ***третьому розділі*** дисертації автор переходить до вивчення шестичленних циклічних сульфонамідів. Коротка літературна довідка підсумовує відомі дані з синтезу таких сполук і, маючи доробок з синтезу п'ятичленних сультамів, автор звертає увагу, що аналогічну описаній в попередньому розділі процедуру, зокрема реакцію *сульфа*-Торпа, для синтезу *карбо*- і *гетеро*-анельованих β-енаміно δ-сультамів такого типу до його робіт не використовували. В літературі є приклади використання конденсації *сульфа*-Дікмана

для отримання шестичленних β-кето δ-сультамів, проте за цією стратегією не отримувалися sp^3-збагачені сполуки, а спіроциклічні сполуки взагалі не були відомі. Автор розробив підходи, за якими гетероциклічні або карбоциклічні заміщені по кільцю α-аміно нітрили після мезилювання зазнають під дією основ циклізації з утворенням бажаних анельованих шестичленних сультамів. При цьому було показано, що під час мезилювання аміно групи поряд з *моно*- утворюються також *біс*-мезильовані аміни. Проте було знайдено, що одна мезильна група останніх під час обробки йодистим метилом в присутності поташу легко заміщується на метильну, що є бажаним для проведення реакції *сульфа*-Торпа. Використовуючи досвід роботи з п'ятичленними аналогами автор детально дослідив умови циклізації, а також вивчив хімічні властивості отриманих енаміносультамів. Для синтезу шестичленних β-кето δ-сультамів була адаптована схожа як і для п'ятичленних сполук процедура, проте як вихідні для циклізацій були вибрані не мезильовані естери α-амінокислот, а аналогічно заміщені естери β-амінокислот. Таким чином було отримано ряд невідомих раніше анельованих гетероциклічних шестичленних сультамів, в тому числі і зі спіроциклічними фрагментами.

Матеріал, що розглядається в цьому розділі, опубліковано в чотирьох статтях та доповідався на двох наукових конференціях.

Четвертий розділ дисертації присвячений синтезу та вивченню властивостей шестичленних гетероциклічних сполук, що містять один з високо затребуваних в останній час в програмах з пошуку ліків фрагмент – *ендо*-циклічну сульфоксімінну групу. Унікальне поєднання структурних та електронних особливостей, оптимальний баланс хімічної стабільності, стійкість до рацемізації обумовлюють зростаючий інтерес до сполук з цим фрагментом серед хіміків-синтетиків та медичних хіміків. Проаналізувавши літературні дані, автор запропонував новий метод синтезу ендоциклічних сульфоксімінів, що ґрунтується на внутрішньомолекулярній циклізації *сульфа*-Торпа відповідних сульфаніліденамінопропанонітрилів. Останні отримуються при алкілуванні NH=сульфоксімінів легкодоступними 3-бромопропанонітрилами. Як алкілуючий агент було вибрано бромо-нітрилоалкани, що містять біля нітрильної групи як метильні замісники, так і циклоалкільні фрагменти, а серед сульфоксімінів було вибрано метил-арил(гетарил) заміщені сполуки. Заслугою автора є розробка одноколбового методу отримання циклічних сульфоксімінів, за яким продукти алкілування з першої стадії не виділялися, а відразу циклізувалися в цільові гетероцикли. Деякі проблеми виникли при гідролізі отриманих енаміносульфоксімінів. Слід зазначити, що ці досліди потребують

додаткового дослідження та пояснення. Також автор вивчив реакційну здатність енамінового фрагмента отриманих циклічних сульфоксімінів та отримав декілька їх похідних. Також було досліджено біологічну активність цих сполук *in silico* та передбачена їх потенційна можливість використання при створенні протиракових препаратів. Результати, описані в даному розділі, опубліковано у високо рейтинговому міжнародному журналі *Synlett* та доповідалися на профільній конференції.

Останній, ***п'ятий розділ*** дисертації розглядає ще один клас сполук з ендоциклічною шестивалентною сіркою – п'ятичленні циклічні сульфонати або сультони. В літературній довідці стисло охарактеризовано властивості сульфонатного угрупування, відмічена його гідролітична стійкість та відсутність алкілуючих властивостей. Для синтезу сультонів автор використав вже досліджену ним в попередніх розділах методологію застосування для циклізацій реакції *сульфа*-Торпа. Вихідними сполуками слугували доступні ціаногідрини, які після сульфонілування гідроксигрупи сульфонілхлоридами давали сульфонати, що і зазнавали в подальшому циклізації при дії основ. Автор використав доволі широкий набір ціаногідринів як ациклічного, так і циклічного типу, а також ряд сульфонілхлоридів, зокрема таких, що містять функціональну групу. Було розроблено одноколбовий метод, що дозволив отримати міні бібліотеку енаміносультонів з функціональними групами. Після вивчення хімічних властивостей сультонів був зроблений висновок про стійкість циклу до дії нуклеофілів, разом з тим отримано похідні по енамінному атому нітрогена. Також була досліджено взаємозв'язок структура-активність енаміносультонів і зроблено певні висновки про вплив замісників на реакційну здатність. Дослідження, описані в даному розділі, було опубліковано в трьох статтях в фахових журналах, за результатами було отримано патент України на винахід та матеріали доповідалися на двох наукових конференціях.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

В дисертації Добриднєва О.В. повністю відображене досягнення поставлених задач роботи, а саме, створення засад отримання нових типів потенційно біоактивних функціонально заміщених похідних п'яти- та шести-членних S(IV)- та S(VI)-вмісних гетероциклів з S–N та S–O ендоциклічним фрагментом. Висновки, зроблені після отримання експериментальних даних, цілком обґрунтовані та мають загальний характер для вивченого ряду гетероциклів. Використання сучасних методів дослідження фізико-хімічних властивостей отриманих сполук та їх будови, повністю підтверджує

достовірність отриманих результатів. Результати роботи представлені загалом у 48 публікаціях, зокрема, 23 статті опубліковано у виданнях, проіндексованих в базі даних Scopus та/або Web of Science Core Collection, 2 статті опубліковано в наукових фахових виданнях України, одержано 4 патенти України на винахід. Робота пройшла апробацію на 19 профільних конференціях, в тому числі 13 міжнародних. По всім типам отриманих сполук опубліковані огляди. Підсумовуючи, можна стверджувати, що всі опубліковані результати цілком відображають основні положення дисертаційної роботи Добриднєва О.В. і свідчать про їх достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, зроблених автором. Автореферат дисертації повністю відображає зміст і суть роботи.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації

В цілому дисертація справляє позитивне враження, автор виконав великий об'єм експериментальної синтетичної роботи. До викладеного матеріалу принципових зауважень немає.

Єдине зауваження стосується оформлення: бажано було б поряд з нумерацією сполук у тексті дисертації надати відповідну нумерацію цих сполук у опублікованій роботі, що б полегшило пошук їх експериментальних характеристик.

Заключна оцінка дисертаційної роботи.

За своїм обсягом, актуальністю, рівнем наукової новизни, практичної цінності, кількістю та якістю публікацій, отриманих результатів та глибиною отриманих висновків дисертаційна робота Добриднєва Олексія Володимировича «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 О.В. заслуговує присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
провідний науковий співробітник
відділу хімії органічних сполук сірки
Інституту органічної хімії НАН України
доктор хімічних наук, професор Вадим Тимошенко

Підпис Тимошенко
доктора хімічних наук
ЗАСВІДЧУЮ:
Вчений секретар
Інституту органічної хімії
Національної академії наук України
27. 10 2025 р.

ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН України
Ідентифікаційний код 05417325

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
Вх. № 1020 «Н/24
«28» 11 2025 р.