В І Д Г У К

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»*, представлену на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність теми. Використання п'яти- й шестичленних S(IV)- та S(VI)-вмісних гетероциклічних сполук, що містять S–N та S–O ендоциклічні фрагменти, є важливою складовою розробки лікарських засобів нового покоління, а також модуляції біологічної активності та ADME-профілю відомих засобів, що вже мають практичне застосування. Створення нових біоактивних речовин потребує значних ресурсів, а успішність цього процесу прямо залежить від масштабності синтетично досяжного хімічного простору, який, своєю чергою, визначається кількістю та ефективністю сучасних методів синтезу й подальшої функціоналізації цільових сполук.

Сульфуровмісні функціональні групи вважають біоізостерними аналогами амідних та естерних груп, що часто трапляються у природних сполуках. На відміну від сульфонамідів та сульфонатів, на основі яких створено близько 150 лікарських засобів, сполуки з сульфінамідною або сульфоксиміновою функціональними групами представлені в сучасній медичній хімії значно меншою кількістю прикладів. Водночас такі похідні також є перспективними з погляду раціонального молекулярного дизайну. Вони характеризуються унікальним поєднанням просторової тривимірності, полярності та здатності утворювати водневі зв'язки. На відміну від вищеперелічених карбо- та сульфуровмісних функціональних груп, сульфінамідні та сульфоксимінові фрагменти можуть надавати дочірній молекулі хіральність зі стереогенним центром на атомі сульфуру. Важливо, що циклічні й особливо спіроциклічні представники із сульфуровмісними функціональними групами є конформаційно обмеженими. Це може підвищувати селективність і значно покращувати зв'язування з біологічними мішенями. Проте наявний хімічний простір циклічних сульфінамідів і сульфоксимінів досі досить обмежений, а функціоналізацію циклічних сульфонамідів та сульфонатів досліджено недостатньо.

Зважаючи на це, дисертаційне дослідження не лише структурує огляд літератури, а й фокусується на трьох прикладних напрямах. По-перше, на розробці ефективних методів синтезу п'яти- та шестичленних циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфоксимінів та сульфонатів. По-друге, на дослідженні хімічних властивостей зазначених сполук, розробці методів їхньої функціоналізації та введенні фармакофорних фрагментів. По-третє, на встановленні закономірностей «структура – активність» досліджуваних сполук. Отримані результати матимуть вагоме прикладне значення для хімії та суміжних галузей, суттєво полегшуючи й пришвидшуючи процес створення інноваційних лікарських препаратів та біологічно активних сполук.

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
Вх. № 1018 «Н17»
«2» 11 2016 р.

Наукова новизна одержаних результатів не викликає сумнівів та полягає, зокрема, у наступному:

- Здійснено ґрунтовний аналіз літератури та опубліковано тематичні огляди щодо методів синтезу циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфонатів та ендоциклічних сульфоксимінів. Огляди щодо циклічних сульфінамідів та ендоциклічних сульфоксимінів є вичерпними та унікальними у своєму роді. Слід відзначити, що огляд з ендоциклічних сульфоксимінів є одноосібним. До публікації цих оглядів науковій спільноті були доступні лише короткі фрагментарні узагальнення без розподілу на циклічних та ациклічних представників, які не охоплювали всієї доступної інформації за даною тематикою.
- Розширено доступний хімічний простір функціоналізованих циклічних сульфінамідів, сульфонамідів, сульфонатів та ендоциклічних сульфоксимінів. Зокрема синтезовано не описані раніше представники 4-енаміно-2,3-дигідроізотіазол 1-оксидів (β-енаміно γ-сультіми), 4-енаміно-2,3-дигідроізотіазол 1,1-діоксидів (β-енаміно γ-сультами), ізотіазолідин-4-он 1,1-діоксидів (β-кето γ-сультами), 5-енаміно-2*H*-1,2-тіазин 1,1-діоксидів (β-енаміно δ-сультами), 1,2-тіазинан-5-он 1,1-діоксидів (β-кето δ-сультами), 5-енаміно-1-(гетеро)арил-3,4-дигідро-1,2-тіазин-1-оксидів та 1-(гетеро)арил-3,6-дигідро-1,2-тіазин-5(4*H*)-он 1-оксидів (шестичленні ендоциклічні сульфоксиміни), 4-енаміно-5*H*-1,2-оксатіол-2,2-діоксидів (β-енаміно γ-сультони). При цьому розроблена стратегія синтезу β-енаміно γ-сультімів є принципово новою та раніше ніколи не застосовувалася. Крім того, вперше одержано шестичленні ендоциклічні сульфоксиміни зі спіроциклічним замісником, а також ендоциклічні сульфоксиміни з S-триазольним і S-фурановим замісниками.
- Вивчено хімічні властивості представників досліджуваних класів. Здійснено низку перетворень та подальші функціоналізації за участю енамінового фрагмента та кетометиленової групи, в результаті чого одержано значну кількість нових сполук. Одержано продукти гетероциклізацій – відповідні ізотіазоло[4,5-*b*]піридин 1,1-діоксиди, піразоло[3,4-*e*][1,2]тіазин 4,4-діоксиди, піримідо[4,5-*e*][1,2]тіазин 1,1-діоксиди, 5,7-дигідро-[1,2,5]оксадіазоло[3,4-e]піразоло[3,4-*c*][1,2]тіазин 4,4-діоксид. Два останні приклади належать до нових гетероциклічних систем.
- Проведено аналіз реакційної здатності зазначених сполук. Вперше детально досліджено будову окремих представників із використанням фізичних методів та квантово-хімічних розрахунків. Встановлено й сформовано низку закономірностей типу «структура – активність».
- *In silico* доведено високу біоізостерну подібність між S(IV)-N- та S(VI)-N-вмісними функціональними групами та карбоксамідним фрагментом.
- Проведено молекулярний докінг і встановлено потенційну протиракову активність нових представників циклічних сульфінамідів та ендоциклічних сульфоксимінів. Таким чином, виявлено нові потенційні фармакофори, а

отримані результати дадуть змогу сформувати гіпотези щодо можливих молекулярних механізмів встановленої біологічної активності.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Дослідження, що представлені в дисертаційній роботі, виконано на високому науковому рівні з використанням сучасних методів органічного синтезу, спектральних і фізико-хімічних методів, зокрема рентгеноструктурного аналізу, спектроскопії ЯМР, мас-спектрометрії, хроматографічних методів, елементного аналізу, а також розрахункових методів теорії функціонала густини.

Усі положення та висновки, сформульовані в дисертації, мають належне наукове обґрунтування, спираються на експериментальні дані й логічно випливають із проведених досліджень. Надійність отриманих результатів і їхня достовірність не викликають сумнівів.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 479 сторінках і складається зі вступу, п'яти розділів, висновків та чотирьох додатків. Дисертація містить 55 рисунків, 82 схеми та 4 таблиці.

У першому розділі *«П'ятичленні циклічні сульфінаміди»* розглядаються описані в літературі методи їхнього одержання, обговорюється концептуально нова стратегія синтезу циклічних сульфінамідів, зокрема 4-енаміно-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів (β-енаміно γ-сультімів), в основу якої покладено внутрішньомолекулярну конденсацію *сульфа*-Торпа сульфінільованих амінонітрилів. *In silico* встановлено високий ступінь лікоподібності та перспективний ADME-профіль β-енаміно γ-сультімів. Показано, що сульфінамідна група є найближчим еквівалентом карбоксамідної групи за геометричними та стереоелектронними параметрами. Обговорюється взаємозв'язок «структура – активність» досліджуваних сполук та їхня потенційна біологічна активність.

У другому розділі *«П'ятичленні циклічні сульфонаміди»* розглянуто описані в літературі методи одержання β-енаміно γ-сультамів та β-кето γ-сультамів. Обговорюється ефективний метод синтезу 2,3,3-тризаміщених 4-енаміно-2,3-дигідроізотіазол-1,1-діоксидів, включно з 5-функціоналізованими похідними (скорочено β-енаміно γ-сультами, включно з α-функціоналізованими похідними). Цільові сполуки одержано за стратегією реакції *сульфа*-Торпа. Значно розширено хімічний простір спіроциклічних та α-функціоналізованих β-енаміно γ-сультамів. Досліджено хімічні властивості β-енаміно γ-сультамів, зокрема активність енамінового фрагмента. Вивчено вплив природи замісника або функціональної групи в п'ятому положенні на реакційну здатність β-енаміно γ-сультамів.

Розглянуто ефективний метод синтезу 2,3,3-тризаміщених ізотіазолідин-4-он 1,1-діоксидів (скорочено β-кето γ-сультамів) за стратегією реакції *сульфа*-Дікмана. Значно розширено хімічний простір спіроциклічних та біциклічних β-кето γ-сультамів. Досліджено хімічні властивості β-кето γ-сультамів, а саме активність

карбонільної та метиленової груп. Вивчено вплив спіроциклічних та анельованих карбоциклічних замісників на реакційну здатність β-кето γ-сультамів.

Розроблено новий метод синтезу 3-карбоксиалкілізотіазолідин-1,1-діоксидів (скорочено γ-карбоксиалкіл γ-сультамів) за стратегією внутрішньомолекулярної реакції карбо-Міхаеля.

У третьому розділі «*Шестичленні циклічні сульфонаміди*» розглянуто описані в літературі методи одержання β-енаміно δ-сультамів та β-кето δ-сультамів. Розроблено ефективний метод синтезу карбо- і гетероанельованих по грані «с» 5-енаміно-2*H*-1,2-тіазин-1,1-діоксидів (скорочено β-енаміно δ-сультамів) за стратегією реакції *сульфа*-Торпа. Значно розширено хімічний простір анельованих β-енаміно δ-сультамів. Досліджено хімічні властивості β-енаміно δ-сультамів, зокрема активність енамінового фрагмента.

Обговорено ефективний метод синтезу 2,4,4-тризаміщених 1,2-тіазинан-5-он-1,1-діоксидів (скорочено β-кето δ-сультамів) за стратегією реакції сульфа-Дікмана. Досліджено хімічні властивості β-кето δ-сультамів, зокрема активність карбонільної та метиленової груп.

У четвертому розділі «*Шестичленні ендоциклічні сульфоксиміни*» розглянуто описані в літературі методи одержання функціоналізованих по п'ятому положенню 1,2-тіазин-1-оксидів та обговорено стратегію синтезу сполук зазначеного класу, в тому числі спіроциклічних представників. Вивчено реакційну здатність енамінового фрагмента ендоциклічних сульфоксимінів. *In silico* досліджено потенційну біологічну активність ендоциклічних енаміносульфоксимінів.

У п'ятому розділі «*П'ятичленні циклічні сульфонати*» розглянуто описані в літературі методи одержання β-енаміно γ-сультонів. Розроблено ефективний метод синтезу 4-енаміно-5(,5-ди)заміщених-3-*функціоналізованих*-5*H*-1,2-оксатіол-2,2-діоксидів (скорочено α-функціоналізованих β-енаміно γ-сультонів) за стратегією реакції *сульфа*-Торпа. Вивчено вплив електроноакцепторності замісника або функціональної групи в сульфонілхлоридах на перебіг внутрішньомолекулярної циклізації в синтезі енаміносультонів та хімічні властивості β-енаміно γ-сультонів. Досліджено взаємозв'язок «структура – активність» в ряду α-заміщенних / функціоналізованих β-енаміно γ-сультонів.

Повнота викладення основних результатів. Основні результати дисертації повністю викладені у 23 статтях у високорейтингових міжнародних виданнях, що індексуються Scopus та WoS, серед яких 14 статей відноситься до першого і другого квартиля, 9 статей – до третього і четвертого квартиля, а також 2 статтях у наукових фахових видання України. Автор зробив 19 доповідей на конференціях різного рівня, у тому числі на 13 міжнародних. Рівень публікацій та конференцій свідчить про світовий науковий рівень дисертаційної роботи.

Висновки сформульовані чітко та послідовно; основні положення, представлені автором для захисту, мають належне обґрунтування. Актуальність

дослідження та його наукова новизна не викликають сумнівів. Зміст автореферату повністю відповідає дисертації та всебічно відображає її основні аспекти.

Зауваження щодо змісту й оформлення. Загальне враження від дисертаційного дослідження є позитивним – автором виконано значний обсяг як експериментальної роботи. Представлена до захисту робота має безперечну фундаментальну та практичну цінність і, враховуючи високий науковий рівень, не викликає суттєвих зауважень. Водночас ознайомлення з матеріалами дисертації дозволяє поставити окремі питання та зробити зауваження:

1. На сторінці 42–43 приводиться обґрунтоване пояснення того, чому потрібно брати надлишок LiHDMS для проходження перетворення сульфінамідів **1.4** у сультіми **1.5**. Але таке пояснення дає розуміння про необхідність використання 2 еквівалентів основи, тоді як успішного проведення синтезу потрібно більше 4 еквіваленти. Чи є пояснення для необхідності використання такого суттєвого надлишку? Яким чином позбавлялись від LiHDMS зкоординованого з кінцевим сультімом **1.5**?
2. Для механізму утворення сполук типу **2.9** (схема 2.8, стор. 60) чи було доведено утворення димеру мезилхлорида **2.1g**?
3. Мені здається, що абсолютні величини розрахованих вільної енергії Гіббса та енергії HOMO / LUMO залежить від обрано методу розрахунку та базисного набору і може доволі сильно варіюватись. Яким чином тоді можна уніфікувати запропоноване на сторінках 72–73 емпіричне правило віднесення аміногруп до двох типів?
4. Яким чином однозначно встановлено структуру сполуки **2.79** і відкинуто структуру **2.80** (стор. 100)? На ^{1}H і ^{13}C ЯМР спектрах такі сполуки мають близькі набори сигналів.
5. На сторінці 117 йде мова про виділення сполук **3.6** у вигляді одного енамінного таутомера. Чи спостерігались автором таутомерні рівноваги **3.6** – **3.7** в яких-небудь умовах (наприклад при вимірюванні ЯМР спектрів в різних розчинниках або при варіюванні температури зйомки) і чи дійсно тут мова йде про таутомери, а не про ізомери? Яким чином встановлено структуру виділеного таутомера? Якщо це саме таутомерія, то, наприклад, при вимірюванні ЯМР спектрів один таутомер може легко переходити в інший, і тоді спектр дає інформацію про структуру не твердої речовини, а про існування конкретної таутомерної форми у цьому розчиннику при заданій температурі.
6. Нумерація власних публікацій автора по розділах ніяк не корелює з їх нумерацією у додатку 1 і, відповідно, у додатку 2, що деякою мірою утруднює пошук потрібної публікації при ознайомленні з вмістом розділів дисертації.

Зазначені вище запитання та зауваження не мають суттєвого значення та не впливають на загальну високу і позитивну оцінку дисертаційної роботи, її цінність або достовірність.

Висновок. За своїм обсягом, актуальністю, рівнем наукової новизни, практичної цінності, кількістю та якістю публікацій, отриманих результатів та глибиною отриманих 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.

Перший заступник генерального директора
з наукової роботи ДНУ НТК "Інститут
монокристалів" НАН України,
директор Інституту хімії функціональних
матеріалів, д.х.н., проф.,
академік НАН України Валентин ЧЕБАНОВ

Підпис академіка НАН України В. ЧЕБАНОВА
засвідчую, учений секретар ДНУ НТК
"Інститут монокристалів" НАН України,
д.т.н., с.д. Ірина БЕСПАЛОВА

КИЇВСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
Вх. № 1019 .12/12
«2» 11 2046 р.