

## **РЕЦЕНЗІЯ**

**на дисертаційну роботу Діль Катерини Володимирівни «Циклічні сульфони та сульфонаміди з азагетероциклічними фрагментами», представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 Хімія**

### **Актуальність теми роботи**

$\beta$ -Кетосульфони є універсальними реагентами, корисними для отримання гетероциклів, що містять сірку, як синтетичного так і біологічного значення. Циклічний сульфоновий фрагмент присутній у великій кількості біоактивних молекул. В залежності від структури заміщення тіопірандіоксидного фрагменту, цей клас сполук демонструє різноманітний спектр біологічної активності, починаючи від протизапальної та противірусної до АТФ-чутливих відкривачів калієвих каналів. Циклічний сульфоновий фрагмент часто використовується в медичній хімії для оптимізації фізико-хімічних властивостей лікарського засобу. Полярність молекул, яку мають сульфони та сульфонаміди, допомагають знизити загальну ліпофільність, що в більшості призводить до покращення фармакокінетичних властивостей препарату.

Поєднання сульфонового фрагменту з іншими гетероциклами і дослідження їх біологічних властивостей значно підвищує перспективність наукової роботи. Саме такий напрямок виконання дисертаційної роботи було обрано Катериною Діль.

Слід зазначити, що  $\beta$ -кетосульфони та їх функціональні похідні як об'єкти досліджень є вдалим вибором, що пов'язано, перед усім, з можливістю одержання бажаних фармакофорних фрагментів з очікуваними властивостями.

Зазначені аспекти роботи говорять про досить високий рівень актуальності та є практично значимими для наукової сфери та практичної медицини і фармації.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота частково виконана згідно з планом науково-дослідної роботи в рамках держбюджетної теми Міністерства освіти і науки

України «Синтез N,O,S-вмісних гетероциклів та дослідження їх взаємодії з нуклеїновими кислотами» (державний реєстраційний номер: 0122U001220, 2022-2024рр.). Також частину досліджень здобувачка провела під час стажування у ТОВ НВП «УКРОРГСИНТЕЗ» в м. Київ.

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

Вперше за класичними методами синтезу одержано більше ніж 50 нових сполук серед циклічних сульфонів та сульфонамідів з азагетероциклічними фрагментами, проведено узагальнення та систематизацію даних щодо фізико-хімічних властивостей, вивчено біологічну активність та рекомендовано ряд активних сполук для подальших фармакологічних досліджень.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає в тому, що були розроблені препаративні методи синтезу сульфовмісних сполук, які включають тіопіранове кільце. Крім того, було проведене системне дослідження фізико-хімічних властивостей та спектральних особливостей синтезованих сполук, що є важливим для теорії та практики сучасної органічної хімії.

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

Алгоритм створення цільових продуктів хімічного перетворення є обдуманим та чітко спланованим, що дозволило своєчасно та у відповідності до вимог оформити дисертаційну роботу. Поєднання опису механізмів наведених хімічних реакцій, спектральних характеристик та хроматографічних даних дозволяє впевнено стверджувати, що інтерпретації структури усіх без виключення сполук не викликає сумнівів. Також не викликають сумніву результати, які були одержані в результаті *in silico* досліджень.

Наведені в роботі висновки є обґрунтованими та відповідають результатам описаних досліджень.

### **Структура і зміст дисертації**

До структури дисертації входять анотації українською та англійською мовами, зміст, перелік умовних позначень, вступ, літературний огляд, матеріали та методи досліджень, розділи експериментально-синтетичних досліджень,

загальні висновки, список використаних джерел і додатки, що беззаперечно підкреслює класичний характер викладення матеріалу.

*Розділ 1* включає літературний огляд, пов'язаний з створенням нових лікарських засобів на основі сульфонового фрагменту. Якісне викладення матеріалу аналізу друкованих джерел дозволяє легко визначитись з напрямком виконання експериментальної синтетичної частини. У підсумку, авторка зосереджує свою увагу на думці, що похідні зазначеної гетероциклічної системи є цікавими для створення нових високоефективних і малотоксичних біологічно активних речовин для подальшого біологічного дослідження.

*Розділ 2* представляє собою послідовне викладення матеріалів та методів дослідження. Представлені синтетичні методи, які були використані під час виконання роботи та описані методи дослідження біологічних властивостей шляхом *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень.

*Розділ 3* чітко відтворює алгоритм пошуку оптимальних шляхів вирішення задач, які пов'язані з синтезами циклічних сульфонів, анельованими ароматичними азагетероциклами, а саме синтез нових аналоїв препарату проти хвороби Альцгеймера такрину, синтез похідних тіопірано[3,2-*b*]пірол-4,4-діоксиду та синтез похідних тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин-6,6-діоксидів з використанням мультикомпонентної хімії, які включають тіопіранове кільце. Авторка розкриває даний розділ у вигляді вдало створеного дизайну досліджень та інноваційно реалізованих стадій органічного синтезу, що дозволило з актуальними виходами одержати цільові продукти, а також напрямки хімічного перетворення ряду похідних шляхом деградації циклічного сульфонового фрагменту. Умови перебігу хімічних реакцій обговорено на високому професійному рівні.

У *розділі 4* розглянуто циклічні сульфони та сульфоаміди з неароматичними азагетероциклами. Представлено синтез нової гетероциклічної системи: тетрагідро-3H-4-окса-2-тіа-2*b*-азациклопропа[*c,d*]пентален-3-он-2,2-діоксид. Також наведено аналіз синтезованих похідних сульфооксидів та сульфонів з використанням методології *in silico* (ADME-аналіз, прогноз токсичності), *in vivo* (скринінг протизапальної активності), *in vitro* (інгібування

ЛОГ-15). Вдало реалізований дисертанткою скринінг арилсульфонамідів, що містять (аза)норборнаний фрагмент, що дозволяє обрати найбільш перспективні сполуки для подальших наукових досліджень.

*Розділ 5* описує експериментальну частину досліджень, в якому наведені методики синтезу нових сполук та їх ЯМР характеристики, дані мас-спектроскопії.

Кожен з розділів містить необхідні висновки, які надають загальну оцінку одержаним результатам.

*Загальні висновки* демонструють найважливіші наукові результати та їх кореляцію з завданнями, які були поставлені у даній дисертаційній роботі.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях**

За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць, серед яких 3 статті опубліковані у фахових виданнях (1 стаття опублікована у фаховому виданні іншої держави, Q2), 2 статті опубліковані у вітчизняних виданнях, що індексовані базою Scopus та WoS, 4 тез наукових конференцій. За темою дисертації було отримано тревел-грант для очної участі у 8th Prague-Weizmann Summer School on Advances in Drug Discovery (Prague, Czech Republic, 2022). Більшість наукових публікацій надруковано із співавторами, але чітко визначені особистий внесок та участь дисертантки.

### **Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення**

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, виконана на високому науковому рівні. У процесі рецензування зауваження щодо змісту роботи та її оформлення не виникли.

Проте у плані наукової дискусії хотілося б почути відповіді на нижче наведені *запитання*:

1. Чи була спроба розширити ряд нових азиридино-оксазолідинонів, синтезованих методом родій-каталізованої циклізації карбаматів?

2. В спектрах ЯМР синтезованих сполук дуже часто сигнали протонів сульфенової частини перекриваються із сигналами ДМСО та води. Чи не краще було б вимірювати спектри сполук в розчині дейтерохлороформу?
3. В ході дисертаційного дослідження вихідний 6-членний кетосульфон часто використовувався в тих самих реакціях, які більш відомі для хімії 1,3-дикетонів. Яку спільну особливість мають  $\beta$ -кетосульфони та 1,3-дикетони, що робить можливим схожість їх хімічних властивостей?
4. Який тип гетероциклів, що синтезовані в ході проведення дисертаційного дослідження на вашу думку мають найбільш перспективний біологічний профіль?

**Зауваження:** дисертація містить ряд описок, невдалих виразів та граматичних помилок, але у цілому вони не мають принципового характеру та жодним чином не зменшують наукової і практичної цінності отриманих автором результатів.

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)**

За результатами тестування оригінального авторського тексту дисертаційної роботи не було виявлення ознак академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації. Текст наданих матеріалів дисертації є оригінальним.

#### **Загальний висновок**

Розглянувши дисертаційну роботу **Діль Катерини Володимирівни** на тему «Циклічні сульфони та сульфонаміди з азагетероциклічними фрагментами», та наукові публікації за темою дослідження, вважаю, що робота є актуальною та значимою для розвитку медичної та фармацевтичної хімії, є самостійною завершеною науковою працею, характеризується науковою новизною та практичною значущістю, відповідає поставленій меті та завданням. Дисертаційна робота **Діль Катерини Володимирівни** цілком відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії від 12 січня 2022 року №44, а її авторка

рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії від 12 січня 2022 року №44, а її авторка заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки, за спеціальністю 102 Хімія.

**Офіційний рецензент**

старший науковий співробітник  
НДІ хімії та геології Дніпровського  
національного університету  
імені Олеся Гончара, канд. хім. наук



Олександр ГАПОНОВ

*Підпис канд. хім. наук, Гапонова О.О. засвідчую:*

Проректор з наукової роботи Дніпровського  
національного університету  
імені Олеся Гончара,  
канд. біол. наук, доцент



Олег МАРЕНКОВ