

Голові разової спеціалізованої вченої ради  
у Дніпровському національному  
університеті імені Олеся Гончара  
доктору хімічних наук, професору,  
Андрію ВИШНІКІНУ

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук, професора кафедри органічної хімії Навчально-наукового інституту хімії та екології ДВНЗ «Ужгородський національний університет» **Сливка Михайла Васильовича** на дисертаційну роботу **Діль Катерини Володимирівни** «Циклічні сульфони та сульфонаміди з азагетероциклічними фрагментами», подану у спеціалізовану вчену раду Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія»

**Актуальність теми.** Дисертаційна робота Діль К.В. на тему: «Циклічні сульфони та сульфонаміди з азагетероциклічними фрагментами» присвячена розробці нових зручних методів синтезу азагетероциклічних систем на основі дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, а також їх гетероциклізації, вивченню спектральних та біологічних властивостей.

Основним субстратом для синтезу нових сполук став дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксид, що є свідомим вибором для описаних в дисертації досліджень, який за своєю реакційною здатністю може легко вступати в реакції циклізації, що дає підставу для подальших дослідження в області органічного синтезу.

Вважаю, що поставлені у роботі завдання реалізовані у повній мірі і на належному рівні. У роботі показані різноманітні підходи до методів синтезу циклічних сульфонів та сульфонамідів з азагетероциклічними фрагментами. Тому дослідження, що провела авторка, без сумніву є своєчасними та актуальними для сучасної органічної та фармацевтичної хімії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.**

Тема дисертації відповідає науковому напрямку кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії хімічного факультету Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара, на якій виконувалася основна частина роботи. Деякі частини дисертаційної роботи були також виконано 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, 2022-2024pp.) та під час стажування у ТОВ НВП «УКРОРГСИНТЕЗ» в м. Київ (2022-2023pp.).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Наукова новизна роботи полягає в тому, що вперше отримано нові 4-арил-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-d]піримідин-2(3Н)-тіон-5,5-діоксиди виходячи з дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та S,O,Se-сечовин. Вперше досліджено оптимальні умови перебігу трьохкомпонентної реакції з дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду з амінами та бромацетофеноном, яка призводить до синтезу нових біологічно активних сполук 1,5,6,7-тетрагідротіопіран[3b]пірол-4,4-діоксидів; вперше було досліджено особливості регіохімії конденсації 5-ти та 6-ти членних β-кетосульфонів з заміщеними орто-амінобензонітрилами, що призводять до сульфовмісних аналогів такрину. Вперше було одержано нову гетероциклічну систему -тетрагідро-3Н-4-окса-2-тіа-2базациклопропа[c,d]пентален-3-он 2,2-діоксид та удосконалено спосіб синтезу 3- і 4-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2Нтіопіран-1,1-діоксидів.

**Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.**

Під час виконання наукових досліджень було розроблено препаративні методи синтезу сульфовмісних сполук, до складу яких входить тіопіранове кільце та новий двостадійний метод синтезу сульфономісного аналогу інгібітору ацетилхолінестерази такрину. удосконалено препаративні методи синтезу нових тетрагідротіопіранів-4,4-діоксидів.

Вивчено фізико-хімічні властивості та спектральні особливості синтезованих сполук, що є важливими для теорії та практики сучасної синтетичної органічної хімії.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність.** Дисертантка вдало використала сучасні методи дослідження, що дало змогу презентувати наукові результати на високому рівні. Будова нових сполук доведена та обґрунтована даними елементного аналізу, методами хроматомас-спектрометрії, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопії, кореляційними методами спектроскопії (NOESY, COSY, ROESY, HMBC, HSQC). Отримані дисертанткою результати не викликають сумнівів.

**Повнота викладення 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, Scopus, 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).

**Оцінка структури та змісту дисертації.** Текст дисертації викладено і оформлено у відповідності до Вимог до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р., № 40, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 03.02.2017 р. за № 155/30023, та за змістом відповідає п.6 Порядку 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 12.01.2022 р., № 44.

Загальний обсяг дисертації становить 163 сторінки друкованого тексту, основний частина дисертаційної роботи представлена на 115 сторінках. Робота містить 19 рисунків та 6 таблиць. Дисертація складається з переліку умовних скорочень, анотації, вступу, огляду літератури (розділ 1), трьох розділів обговорення результатів досліджень (розділи 2, 3, 4), експериментальної частини (розділ 5), висновків, переліку джерел посилання (140 посилань) та 16 додатків.

У першому розділі розглянуто створення нових лікарських засобів на основі сульфонового фрагменту. В розділі чітко обґрунтовано, що похідні зазначеної гетероциклічної системи є цікавими для створення нових високоефективних і малотоксичних біологічно активних речовин для подальшого біологічного дослідження.

Другий розділ містить послідовне викладення використаних матеріалів та застосованих 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.

Третій розділ присвячено пошуку оптимальних шляхів вирішення задач, які пов'язані з синтезами циклічних сульфонів, анельованими ароматичними азагетероциклами, а саме синтезу нових аналогів препарату проти хвороби Алцгеймера, синтез похідних тіопірано[3,2-*b*]пірол-4,4-діоксиду та синтезу похідних тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин-6,6-діоксидів з використанням мультикомпонентної хімії, які включають тіопіранове кільце. Також досліджено умови перебігу хімічних реакцій обговорено на високому професійному рівні.

У четвертому розділі розглянуто циклічні сульфони та сульфоаміди з неароматичними азагетероциклами. Представлено синтез нової гетероциклічної системи: тетрагідро-3H-4-окса-2-тіа-2b-азацклопропа[*c,d*]пентален-3-он--2,2-діоксид. Також проведено аналіз біологічних властивостей синтезованих похідних сульфооксидів та сульфонів з використанням методології *in silico* (ADME-аналіз, прогноз токсичності), *in vivo* (скринінг протизапальної активності), *in vitro* (інгібування ЛОГ-15).

П'ятий розділ є експериментальною частиною і вміщує описання методик експериментальних досліджень: очистки використаних речовин, інструментальних досліджень сучасними фізико-хімічними методами (ІЧ-, ЯМР-спектроскопії на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , гомо- та гетерокореляційна спектроскопія COSY, NOESY, HSQC, HMBC, HRMS, хромато-масспектрометрія), квантово-хімічного моделювання.

Представлена дисертаційна робота характеризується єдністю змісту і засвідчує особистий внесок дисертанта до наукових знань у галузі хімії. Робота написана лаконічно та на високому науковому рівні. Всі експериментальні результати супроводжуються наглядними демонстраціями у вигляді рисунків та таблиць, які полегшують візуальне сприйняття результатів дисертаційної роботи.

**Дотримання академічної доброчесності.** Поршень академічної доброчесності в представленому тексті дисертації і наукових публікаціях, які висвітлюють основні результати дослідження, не виявлено.

### **Зауваження та запитання щодо змісту та оформлення дисертації.**

1. В першому розділі нумерація сполук в перших трьох схемах відсутня і починається лише з четвертої схеми. В подальшому окремі схеми містять сполуки як з нумерацією, так і без номера, що приводить до плутанини і помилок – наприклад, в схемі 1.12 в другій реакції, в якій відсутня нумерація вихідних сполук, наплутані замісники Ar, R або ж в схемі 1.14 відсутня нумерація отриманого на першій стадії енаміну...і не зовсім зрозуміло чи автори [40] виділяли цю сполуку чи ні? Подібне питання виникає і до інших схем (1.10, 1.15, 1.35, 1.37).
2. Дисертантка використовує неогрунтоване поєднання наскрізної нумерації сполук та схем та їх нумерації в межах розділу. Варто було визначитись з одним принципом нумерації, а то, окрім плутанини виходять такі дивні речі:  $\beta$ -кетосульфону присвоєно два(!!!) номери: **1.67** – с. 48, с.55 (текст), рис. 2.5 та **2.67** – схеми 2.41, 2.42, а сполуки **1.85** (схема 2.43) в першому розділі взагалі не існує!...А наскрізна нумерація в межах підрозділу (розділ 3) – лише поглиблює плутанину і посилює важкість сприйняття!
3. На с. 61 вжито термін «швидка оптимізація», в результаті якої без жодних пояснень чи додаткової інформації наводяться оптимальні умови синтезу сполуки 3.1.93. Хотілось би більше інформації стосовно цього інноваційного процесу!...в роботі відсутні опис сполуки 3.1.92, схема 3.1.43 (згадано на с.61).
4. Структуру нової поліциклічної системи 4.1.109d варто було підтвердити також рентгено-структурним дослідженням (якщо не ростуть кристали, то модифікувати).
5. Для одержання сполук 2.86 дисертанткою описано три методики. Водночас, при описі переважної більшості сполук (16 із 17!), зокрема даних виходу чи/та температури топлення, не вказано яким саме методом користувались. Аналогічно по одержанню сполуки 3.2.99 (використовували 4 методи).
6. В експериментальній частині немає інформації по окремих сполуках – якщо ці сполуки не вдалось виділити, про це слід було дати інформацію. Експеримент по визначенню біологічної активності слід наводити в 5 розділі, а не при обговоренні результатів.

Вищевказані зауваження та побажання не є принциповими, не носять систематичний характер і не впливають на основні наукові положення та загальне позитивне враження від роботи, не стосуються і не зменшують наукову та практичну цінність представленої дисертаційної роботи.

**Рекомендації щодо використання результатів дослідження.** Удосконалені методики синтезу, запропоновані авторкою можуть бути впроваджені у навчальний процес ЗВО хімічного спрямування.

### **ВИСНОВОК**

За результатами аналізу дисертаційної роботи **Діль Катерини Володимирівни** на тему: «Циклічні сульфони та сульфонаміди з азагетероциклічними фрагментами» є самостійною, комплексною, завершеною

працею, що містить нові науково обґрунтовані результати проведених досліджень, які розв'язують поставлені наукові завдання. За актуальністю, новизною і практичною значущістю отриманих результатів, повнотою їх викладання в наукових публікаціях, що опубліковано дисертанткою відповідає галузі знань 10 «Природничі науки», спеціальністю 102 «Хімія», вимогам, які встановлені у «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44. Авторка дисертаційної роботи **Діль Катерина Володимирівна** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія».

**Офіційний опонент**

доктор хімічних наук,  
професор кафедри органічної хімії  
Навчально-наукового  
інституту хімії та екології  
ДВНЗ «Ужгородський  
національний університет»

Михайло СЛИВКА

*Підпис док. хім. наук, проф. Сливка М.В. засвідчую:*

Вчений секретар  
ДВНЗ «Ужгородський  
національний університет»  
к.техн.наук, доцент



Олена МЕЛЬНИК