

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 технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії та хімічних технології Національного університету «Львівська політехніка» **Половковича Святослава Володимировича** 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 синтезу нових сульфовмісних сполук, до складу яких входить тіопіранове кільце, детальному вивченню фізико-хімічних властивостей і біологічної дії циклічних сульфонів та сульфонамідів з азагетероциклічними фрагментами, а саме: S,O,Se-дигідропірани, тетра-3H-4-окса-2-тіа-2*b*-азацклопропа[*c,d*]пентален-3-он-2,2-діоксид, 5-арил-7,8,9,10-тетрагідро-5H-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піридин-6,6-діоксиди, 3 і 4-((2-гідрокситил)аміно) тетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів, SO<sub>2</sub>-вмісних аналогів інгібітору такрину.

Ключовим субстратом для синтезу нових сполук став дигідро-2H-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксид, що є свідомим вибором для описаних у дисертації досліджень. Тим більш, що аналіз сучасних наукових джерел дозволяє констатувати, що у медичну практику впроваджена значна кількість синтетичних лікарських засобів на основі дигідро-2H-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, які знайшли своє застосування як, протизапальні, протимікробні лікарські засоби серед даних гетероциклів.

На мою думку 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. Таким чином, ті поглиблені дослідження хімії та біологічної активності

синтезованих гетероциклічних сполук, які провела авторка, без сумніву є своєчасними та актуальними для сучасної органічної та медичної хімії.

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

Частина дисертаційної роботи 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, 2022-2024pp.).

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Отримані дисертанткою результати відповідають критеріям новизни, що стосуються основних етапів роботи, зокрема, формуванні стратегії і тактики дослідження, виборі об'єктів дослідження, плануванні експериментів, інтерпретації фізико-хімічних даних для встановлення будови синтезованих сполук та формуванні висновків, а дисертаційна робота «Циклічні сульфони та сульфонаміди з азагетероциклічними фрагментами» є завершеною науковою працею в області органічної хімії гетероциклічних сполук і є свідченням високого наукового рівня рецензованої роботи.

Автором наведено загальну методологію та розроблені методи синтезу, встановлені закономірності перебігу взаємодії та досліджено нові напрямки використання  $\beta$ -кетосульфонів як субстратів трикомпонентної реакції Біджинеллі та мультикомпонентних каталітичних перетворень з отриманням нових похідних тетразолів та  $\text{SO}_2$ -вмісних аналогів інгібітору такрину. Удосконалено метод синтезу карбаматів пяти- і шестичленних спиртів. Створено комбінаторну бібліотеку нових гетероциклічних систем для пошуку серед них ефективних біологічно активних агентів. За результатами *in silico* та *in vitro* досліджень фармакологічної активності ряду синтезованих сполук знайдені потенційні біологічно активні молекули.

За результатами дисертаційної роботи вперше:

- отримано нові 4-арил-4,6,7,8-тетрагідро-1H-тіопірано[3,2-d]піримідин-2(3H)-тіон-5,5-діоксиди виходячи з дигідро-2H-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та S,O,Se-сечовин;
- розроблено умови синтезу 5-арил-5,8,9,10-тетрагідро-7H-тетразоло[1,5-a]тіопірано[3,2-d]піримідин-6,6-діоксидів виходячи з дигідро-2H-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та амінотетразолу;
- розроблено трьохкомпонентну реакцію з дигідро-2H-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;
- досліджено особливості регіохімії конденсації 5-ти та 6-ти членних  $\beta$ -кетосульфонів з заміщеними орто-амінобензонітрилами, що призводять

до сульфовмісних аналогів такрину;

- синтезовано нову гетероциклічну систему -тетрагідро-3Н-4-окса-2-тіа-2,2-базациклопропа[с,д]пентален-3-он 2,2-діоксид.
- 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. Проведено узагальнення та систематизацію отриманих результатів щодо фізико-хімічних властивостей, вивчено біологічну активність синтезованих сполук, що мають важливе значення для сучасної органічної та медичної хімії.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність.** Експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні, з використанням сучасних методів синтезу, фізико-хімічних та біологічних методів дослідження. Індивідуальність та будова нових сполук надійно доведена та обґрунтована даними елементного аналізу, методами хроматомас-спектрометрії,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії, кореляційними методами спектроскопії (NOESY, COSY, ROESY, HMBC, HSQC). Отримані дисертанткою результати та їх інтерпретація не викликають сумнівів.

Наукові положення, висновки і рекомендації які сформульовані в дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими і достовірними.

**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).

Результати досліджень доповідались на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях різних рівнів. Опубліковані результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

### **Оцінка структури та змісту дисертації.**

Наведений у дисертаційній роботі на тему «Циклічні сульфони та сульфонаміди з азагетероциклічними фрагментами» експериментальний матеріал є новим у галузі дослідження циклічних сульфонів як ефективних реагентів у

мультикомпонентних перетвореннях та реакції Біджинеллі для отримання широкого спектру поліциклічних сульфонів. Автором синтезовано понад 70 нових сполук. Дисертаційна робота **Діль Катерини Володимирівни** викладена на 163 сторінках і складається із анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел літератури (140 посилань) та додатків; містить 6 таблиць та 19 рисунків. Обсяг, який займають ілюстрації, таблиці, список джерел використаної літератури та додатки, становить 25 сторінок.

У першому розділі автором викладено аналіз попередніх досліджень щодо дослідження реакційної здатності  $\beta$ -кетосульфонів та стратегії подальшої функціоналізації тіопіранового скелету. Проаналізовано підходи до створення нових лікарських засобів на основі сульфонового фрагменту. 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.

У другому розділі дисертаційної роботи описано результати власних досліджень, що присвячені синтезу нових продуктів Біджинеллі 4-арил-4,6,7,8-тетрагідро-1H-тіопірано[3,2-d]піримідин-2(3H)-тіон-5,5-діоксидів, використовуючи мультикомпонентну реакцію між дигідро-2H-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксидом, ароматичними альдегідами та S,O,Se-сечовинами. Показано можливості подальшої функціоналізації продуктів Біджинеллі.

У розділі три автором наведено цікавий підхід, що веде до отримання сірковмісних аналогів такрину на основі дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-ону-1,1-діоксиду та дигідротіофен-3(2H)-он-1,1-діоксиду. Під час проведення дослідження, було підібрано оптимальні умови та розроблено трьохкомпонентну реакцію синтезу 1,2-дифеніл-1,5,6,7-тетрагіротіопірано[3,2-b]пірол-4,4-діоксиду виходячи зі взаємодії  $\beta$ -кетосульфону з 2-бромо-1-фенфлетан-1-оном та аніліном. Дисертанткою реалізовано підхід до отримання ряду нових тетразолів, використовуючи мультикомпонентну реакцію з використанням ароматичних альдегідів, що містять електроноакцепторні (EWG) і донорні (EDG) групи, 1H-тетразол-5-аміну та дигідро-2H-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксидом з використанням мікрохвильового випромінювання.

У четвертому розділі розглянуто циклічні та не 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. Вдало реалізований дисертанткою скринінг арилсульфонамідів, що містять (аза)норборненовий фрагмент, що дозволяє обрати найбільш перспективні сполуки для подальших наукових досліджень. Також наведено аналіз синтезованих похідних сульфооксидів та сульфонів з використанням методології *in silico* (ADME-аналіз, прогноз токсичності), дослідження протимікробної активності та цитотоксичності на кератиноцитах людини лінії HaCaT, мишачих фібробластів лінії Balb/c3T3 і лімфоцитів людини

здорового донора. Розроблено двохстадійний простий синтез отримання цільових 3- і 4-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів.

У п'ятому розділі наведені методи та методики отримання нових сполук.

У додатках наводяться дані фізико хімічних досліджень отриманих сполук.

Анотація до роботи та опубліковані праці за змістом повністю відповідають дисертаційній роботі.

Порушення академічної доброчесності у дисертації не виявлено.

### **Зауваження та загальна оцінка роботи**

З метою формування загальної оцінки роботи варто відзначити актуальність досліджуваної проблеми, наукову новизну роботи, достовірність і практичне значення одержаних результатів, висновків дисертації та особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота **Діль Катерини Володимирівни** «Циклічні сульфони та сульфонаміди з азагетероциклічними фрагментами» не містить принципових недоліків як в плані змісту, структури та форми подачі матеріалу. Проте при детальному ознайомленні з нею можна сформулювати низку запитань, побажань та зауважень :

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

У роботі присутні незначні недоліки в оформленні:

- Автор активно використовувала скорочення по тексту дисертації, проте, не всі скорочення наведені у «ПЕРЕЛІКУ УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ», зокрема (БКР, МКР, ADMET та інші.).
- Анотація роботи у частині опису вмісту **Розділу 2** не відображає опис результатів досліджень наведений у самій дисертаційній роботі. Після ознайомлення з анотацією не зрозуміло чому присвячений **Розділ 2**.
- Для кращого розуміння реалізації обраних синтетичних підходів та концепції наукового дослідження варто навести короткі висновки після другого розділу роботи.
- Не зрозуміло про які продукти Біджинеллі йдеться у другому абзаці на стор. 48.
- Нумерація сполук на схемах 2.41 та 2.42 не відповідає нумерації у тексті.
- На сторінці 74 некоректно використано один з варіантів перекладу терміну «drug», мабуть автор мав на увазі відповідник «ліки, лікарський засіб» та сторінка 82 «lead-oriented synthesis» відповідає «цілеспрямований синтез або лідер-орієнтований синтез».
- На сторінці 62 текст опису до схеми перетворення не відповідає схемі 3.1.45.

- На сторінці 62 в описі до схеми 3.1.46. автором вказано, що при проведенні перетворення використовували ароматичні альдегіди – це не відповідає нижче наведеній схемі перетворень. Можливо автор мав на увазі використання похідних 2-амінобензонітрилу.
- На схемах 3.1.46. та 3.1.47 наведено похідна заміщеного бензонітрилу, проте, виходячи з продуктів перетворень у якості реагенту автором використано похідні 2-амінобензонітрилу.
- На сторінці 69 неточність у наведенні структури реагенту 1.67.

### **Запитання:**

- У розділі 2 описано дослідження реакції  $\beta$ -кетосульфону 1.67 з бензальдегідами та S,O,Se-сечовинами. Як ви пояснюєте, що за деяких умов проведення перетворення вами було ідентифіковано утворення суміші регіоізомерів. Що на вашу думку має основний вплив на співвідношення регіоізомерів.

- На основі даних яких досліджень вам вдалося ідентифікувати структури відповідних регіоізомерів продуктів 2.85, 2.86 (a-q).

- На початку роботи ви зазначаєте, що для синтезу ряду продуктів Біджинеллі ви використали S,O,Se-сечовини та ряд ароматичних альдегідів, що містять електронно акцепторні (EWG) і донорні (EDG) групи, проте, вивчаючи реакційну здатність Se-сечовин у реакції Біджинеллі ви обмежуєте їх вибірку до кількох представників з комбінаторного ряду. Чим зумовлено обмеження комбінаторного потенціалу досліджуваних перетворень.

- На рисунку 2.4 наведено порівняльне дослідження спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) O,S,Se-вмісних продуктів Біджинеллі 2.86a,g,n. Чи можете ви прокоментувати чим зумовлено зсув сигналів груп NH у досліджуваних продуктах і яку це може нести додаткову аналітичну інформацію.

- Чим зумовлено те, що незважаючи на високі показники прогнозованої активності *in silico* у дослідженнях *in vitro* тестувалась досить мала вибірка синтезованих похідних 4.3.1.110, 4.3.1.111, 4.3.1.112, 4.3.1.113 та 4.3.1.114.

Однак, 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.** Розроблені та удосконалені методики синтезу, запропоновані автором можна використати у дослідженнях наукових груп, які працюють в галузі синтезу нових сполук.

Дослідження фізико-хімічних властивостей, спектральних особливостей синтезованих сполук можуть бути використані в теорії і практиці сучасної органічної хімії. Результати дослідження 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», наукових публікацій, в яких висвітлені основні її положення, можна зробити висновок, що за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона відповідає вимогам «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 січня 2022 р. № 44, а її авторка, **Діль Катерина Володимирівна**, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія з галузі знань 10 «Природничі науки».

#### Офіційний опонент

доктор хімічних наук, професор  
кафедри технології біологічно  
активних сполук, фармації та біотехнології  
Інституту хімії та хімічних технологій  
Національного університету  
«Львівська політехніка»



Святослав ПОЛОВКОВИЧ

*Підпис доктора хімічних наук, професора кафедри Половковича Святослава Володимировича підтверджую*

Вчений секретар  
Національного університету  
«Львівська політехніка»



Роман БРИЛИНСЬКИЙ