

Голові разової спеціалізованої вченої ради  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка,  
доктору хімічних наук, доценту,  
доценту кафедри хімії  
високомолекулярних сполук  
хімічного факультету  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка  
Вретік Людмилі Олександрівні

### **Рецензія**

доктора хімічних наук, професора кафедри органічної хімії  
хімічного факультету Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка

**ПИВОВАРЕНКА** Василя Георгійовича на дисертацію  
**ВАЩЕНКА** Богдана Вікторовича «Синтез сультамів та сультонів  
карбаніонними та відновними циклізаціями функціоналізованих нітрилів»,  
представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
з галузі знань 10 – Природничі науки, спеціальності 102 – Хімія

**Актуальність теми дисертаційної роботи** Ващенко Б.В. полягає у синтезі нових циклічних сульфонамідів (сультамів), розробка нових представників яких наразі все більше цікавить науковців, промислових хіміків та найбільших у світі фармацевтичних компаній. Протягом останніх 15 років значно зросла кількість публікацій за темою синтезу та дослідження сультамів, а також відносна кількість біологічно активних сполук на різних стадіях клінічних досліджень. Біциклічні сультами стали предметом багатьох досліджень останніх років, оскільки наразі є відомим доволі вузьке коло таких похідних, які водночас характеризуються перспективними біологічними властивостями. Як відомо, сультами за своєю конформаційною поведінкою є подібними до відповідних насичених азагетероциклів, а не до їх прямих ізостерних аналогів – лактамів, що містять планарний амідний фрагмент. Часто сприятливою ознакою є їх низька основність, підвищена гідрофільність та полегшена синтетична модифікація у порівнянні з класичними азагетероциклами. Отже, дослідження у даному напрямку є актуальними для

наукової спільноти, оскільки нові сультами можуть слугувати багатоцільовими сполуками у дизайні лікарських засобів.

**Загальні відомості про структуру дисертації.** Дисертація є завершеним науковим дослідженням, підкріпленім повним набором необхідних експериментальних даних, необхідних для доказу усіх отриманих результатів. Робота складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел (170 найменувань) та додатків. Загальний обсяг дисертації становить 175 сторінок. Робота містить 33 рисунків, 57 схем та 13 таблиць. У вступі наведено тему, актуальність, мету та задачі дослідження, відображено наукову новизну та практичну цінність результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів** полягає у розробці ефективних синтетичних підходів до нових сполук типу сультамів та сультонів, які містять алкільні, арильні, карбо- та гетероциклічні замісники. Важливим досягненням даної роботи є встановлення сфери застосування запропонованих синтетичних методів, а також аналіз впливу різноманітних факторів, зокрема стеричних та електронних на шляхи перебігу реакцій синтезу ключових гетероциклічних систем та на можливість проведення подальших конверсій, зокрема – взаємодії з класичними електрофільними та нуклеофільними реагентами. Цікавою та важливою для наукової спільноти є аналіз всіх наявних експериментальних даних для встановлення особливостей перерозподілу електронної густини в межах гетероциклічної системи енаміносультамів та відповідних сультонів, що додатково містять електроакцепторні групи. Іншим досягненням даної роботи є розробка унікального методу синтезу насичених гомологічних спіросультамів реакцією відновної циклізації ціаноалкілсульфонілфлуоридів дією  $\text{NaBH}_4$  та  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , який дозволив отримати широке коло перспективних будівельних блоків для потреб медичної хімії.

**Перший розділ** дисертації містить літературний огляд *«Нітрили як перспективні реагенти для синтезу сультамів та сультонів»*, де розглядаються особливості реакційної здатності нітрilів для синтезу

сультамів, зокрема реакціями циклізації. Огляд літературних джерел підкреслює актуальність теми та практичну важливість експериментальних результатів, отриманих в межах цієї роботи результатів. У цьому розділі розглянуто перетворення, в яких нітрильна група як електроноакцептор активує сусіднє С-положення, або реагує безпосередньо, здебільшого з нуклеофільними агентами або наявними у молекулі прекурсору нуклеофільними центрами.

У **другому розділі** вперше описано сульфонілювання метил-2-(хлорсульфоніл)ацетатом амінонітрilів (продуктів реакції Штреккера) для синтезу нових  $\gamma$ -сультамів, що містять енамінний фрагмент, (цикло)алкільні та арильні замісники. Встановлено, що сульфонілювання супроводжується однореакторною внутрішньомолекулярною конденсацією за Торпом, де спостерігається вплив на вихід сультамів стереоелектронних факторів, зокрема розмір замісників біля атома Нітрогену та четвертинного атома Карбону.

**Третій розділ** містить розширення меж застосування однореакторного сульфонілювання сульфонілхлоридами, що містять електроноакцепторні групи. Для цього було використано серію  $\alpha$ -ціаногідринів для синтезу  $\beta$ -енаміно- $\gamma$ -сультонів з карбоксилатним, нітрильним або арильним замісником в  $\alpha$ -положенні. Електроноакцепторність додаткової функціональної групи сульфонілхлоридів безпосередньо впливає на режим проходження реакції. Показано, що найсильніші акцептори значно підвищують *CH*-кислотність метиленової ланки, а сульфонілювання супроводжується однореакторною циклізацією за Торпом. Для слабших електроноакцепторів синтетична схема включала виділення проміжних ціаносульфонатів. Досліджено вплив перерозподілу електронної густини в залежності від сили електроноакцепторної групи синтезованих сультонів на особливості їх ЯМР спектрів, молекулярну структуру (зокрема довжини зв'язків), а також реакційну здатність відносно класичних електрофільних та нуклеофільних агентів.

**Четвертий розділ** характеризує раніше невідомий у літературі синтез спіроциклічних  $\beta$ - та  $\gamma$ -сультамів. Розроблено однореакторну внутрішньомолекулярну відновну циклізацію гомологічних ціаноалкілсульфонілфлуоридів, які також не були відомі у літературних джерелах. Дисертантом запропоновано ефективний синтетичний підхід до вищезазначених похідних у багатограмових кількостях, що базувався на перетворенні функціональних груп доступних  $\alpha$ -ціаноацетатів, а також хлорометилюванні *N*-Вос-захищених азагетероциклкарбонітрилів. Водночас синтетична схема отримання менших гомологів  $\beta$ -сультамів полягала у подвійному алкілювання 2-(*трет*-бутилтіо)ацетонітрилу, а подальша серія перетворень функціональних груп забезпечила можливість отримання  $\alpha$ -ціаноалкілсульфонілфлуоридів. Крім того, показана можливість використання даних спіроциклічних  $\gamma$ -сультамів як аналогів піролідинів, що було продемонстровано аналізом репрезентативних молекулярних структур, отриманих методом РСА.

У **п'ятому розділі** розміщено адекватні та структуровані експериментальні дані, включаючи методики синтезу сультамів, сультонів, необхідних проміжних сполук та похідних, а та опис фізико-хімічних та спектральних даних

**Ступінь обґрунтованості отриманих результатів** у дисертаційній роботі є повним. Всі зроблені спостереження та експериментальні дані у синтезі сполук мають адекватні підтвердження, отримані фізико-хімічними методами. Поставлена мета роботи, яка полягала в отриманні нових  $sp^3$ -збагачених сультамів та сультонів з функціоналізованих нітрилів, була успішно досягнута дисертантом. Всі зроблені твердження та пояснення підтримані необхідним набором фізико-хімічних та спектральних досліджень, а структура синтезованих речовин доведена повним набором необхідних методів. Рисунки, таблиці та схеми синтетичних перетворень оформлені ретельно, лаконічно та змістовно.

**Публікація результатів дослідження за темою дисертації** включає 4 статті у міжнародних журналах, 2 патенти на винахід та 10 тез доповідей наукових конференцій, які повноцінно містять викладення основних положень дисертації. Зміст анотації, поставлені мета та задачі відповідають ключовим положенням представленої дисертаційної роботи.

**Практична важливість результатів** дослідження Ващенко Б.В. полягає в синтезі широкого діапазону нових  $sp^3$ -збагачених сультамів та сультонів, зокрема заміщених електроноакцепторними групами (карбоксилатна, нітрильна або ароматичні замісники), а також (гетеро)спіроциклоалкільні фрагменти. Значним досягненням є вивчення меж застосування запропонованих методів та демонстрація можливості масштабованого синтезу у мультиграмових кількостях, виходячи з функціоналізованих аліфатичних нітрילів.

При вивченні дисертації виникають наступні зауваження:

1. Невдалий вираз, який варто перефразувати (с. 4) *«стеричні переешкоди в арилсультонах, які спричинені відштовхуючою взаємодією між атомами сультонового каркаса та протонами фенільного замісника, переешкоджає копланарному розміщенню цих двох циклів, і, як наслідок, зменшенню спряження між ними»*;
2. перевірити правильність використання слів «(гетера)циклоалкіл» та «(гетеро)циклоалкіл» в межах всієї дисертаційної роботи;
3. Варто перевірити правильність використання слів «привело» та «призвело» в межах всієї дисертаційної роботи;
4. Висновки, наведені у Розділі 1, у підрозділі 1.7 мають бути викладені у більш досконалому вигляді.
5. Деякі висновки дисертаційної роботи, зокрема пункти 4, 7 та 8 є занадто загальними.

Варто зазначити, що згадані недоліки не стосуються наукових результатів, отриманих у роботі. Вони не впливають на позитивне враження від даної роботи, яка виконана та оформлена дуже ретельно та логічно. Зміст

роботи повністю відповідає темі дисертаційного дослідження. Робота виконана на високому науковому рівні та викладена досконалою українською мовою. Головним досягненням роботи вважаю синтез широкого спектра *S,N,O*-вмісних сполук низької молекулярної маси, які є перспективними для використання у дизайні лікарських засобів. Водночас запропоновані нові методики дозволяють надалі синтезувати більше різноманітних подібних молекул. Загалом, дисертаційна робота є повноцінним та завершеним дослідженням, яке відповідає вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. №261 (зі змінами) та вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженому Постановою КМУ від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ № 341 від 21.03.2022 р.), а її автор Ващенко Богдан Вікторович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія.

Професор кафедри органічної хімії  
хімічного факультету  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка,  
доктор хімічних наук

Василь ПИВОВАРЕНКО

Підпис Василя Пивоваренка засвідчую