

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Козирєва Євгенія Костянтиновича «Синтез спіро- та каркасних N,O,S-вмісних гетероциклічних систем», представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 Хімія

Актуальність теми роботи

Циклічні сульфони, оксетани та піперидинвмісні біоізостери є важливими фармакофорами з широким спектром фармакологічної активності, вони широко використовуються для дизайну лікарських засобів. Вище зазначені фрагменти часто використовуються в медичній хімії для оптимізації хімічних та фізичних властивостей кінцевих сполук. Насичені оксазагетероцикли є одними з найважливіших фрагментів у дизайні лікарських засобів, вони дозволяють значно покращити фармакокінетику, розчинність, а також біодоступність цільових молекул.

Скафолди на основі 1,4-діоксанового фрагмента отримали належну увагу завдяки їх значній поширеності в природних продуктах та фармацевтичних препаратах. Цей фрагмент включають антибіотик спектиноміцин, інгібітор с-Met кінази, протираковий препарат МК-2461, інгібітор нерцепторної тирозинпротеїнкінази TYK2. Окрім медичної хімії, похідні 1,4-діоксану є лігандами та хіральними допоміжними засобами для асиметричного гідрування. Саме тому вибір дисертантом теми дисертаційного проекту є актуальним з огляду на постійну потребу нових унікальних білдинг-блоків для дизайну ліків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження частково виконано в рамках держбюджетних тем Міністерства освіти і науки України «Конструювання N,O,S-вмісних гетероциклів із залученням нових каталітичних систем. Експериментальне та теоретичне дослідження» (державний реєстраційний номер: 0119U100724, 2019-2021 рр.), «Синтез N,O,S-вмісних гетероциклів та дослідження їх

взаємодії з нуклеїновими кислотами» (державний реєстраційний номер: 0122U001220, 2022-2024 рр.).

Новизна дослідження та одержаних результатів

Наукова новизна роботи полягає в тому, що в дисертації вперше розроблено методи синтезу нових кислот, спиртів, амінів, бромідів та кетонів, що включають спіроциклічну циклобутандіоксанову систему (5,8-діоксаспіро[3.5]нонани), розроблено умови синтезу нових заміщених 1-оксаспіро[3.3]гептанів та 1-азаспіро[3.3]гептанів, запропоновано оригінальний шлях синтезу трет-бутил 6-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату, отримано нові похідні 2-азабіцикло[2.2.1]гептану, синтезовано широкий ряд нових похідних 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонану, розроблено оригінальний 10-стадійний метод синтезу 6-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти, встановлено особливості реакційної здатності ендо- та екзоорієнтованих вторинних гідроксильних груп біциклічних похідних ряду норборнену в реакції Міцунобу, знайдено нові шляхи синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-1,1- діоксидів та піролідинвмісних похідних на їх основі.

Практичне значення отриманих результатів

Дисертантом було запропоновано синтетичний підхід до отримання ряду нових 2-азабіцикло[2.2.1]гептанів, включаючи особливо цінні фторпохідні. Також розроблено умови синтезу заміщених 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонанів на основі комерційно доступних епоксидів. Показано перспективи використання алкенів в реакціях з хлорсульфоніл ізоціанатом для синтезу ряду нових 1-азаспіро[3.3]гептанів. Запатентовано новий спосіб синтезу ненасичених 3,4-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів, які можуть знайти використання як білдинг-блоки в «drug design». Розроблено та оптимізовано методи синтезу широкого ряду практично корисних спіро- та біциклічних сполук, які масштабовані до декаграмових кількостей кінцевих продуктів.

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 викликають сумнівів.

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 (розділ 1), трьох розділів обговорення результатів досліджень (розділи 2-4), експериментальної частини (розділ 5), основних висновків, списку використаної літератури і додатків. Роботу представлено на 209 сторінках машинописного тексту (з яких додатки займають 48 сторінок).

Розділ 1 включає літературний огляд, присвячений новітнім методам синтезу циклобутанвмісних гетероциклів для дизайну ліків, а також оксетанам, азетидинам, сульфонам та морфолінам. Саме цим гетероциклом присвячено найбільшу увагу у дисертації. Автор зосереджує свою увагу на думці, що похідні зазначених гетероциклічних систем є цікавими для створення нових високоефективних і малотоксичних біологічно активних речовин для подальшого біологічного дослідження.

Розділ 2 описує синтез трьох типів спіроциклів, що містять циклобутановий фрагмент, а саме нових заміщених 1-оксаспіро[3.3]гептанів, 1-азаспіро[3.3]гептанів та 5,8-діоксаспіро[3.5]нонанів.

Розділ 3 представляє собою послідовне викладення матеріалів та методів синтезу похідних 6-азабіцикло[3.2.1]октану, 2-азабіцикло[2.2.1]гептану та 9-окса-

3-азабіцикло[3.3.1]нонану. В даному розділі автор описує створені ним нові маршрути синтезу цих важливих білдинг-блоків.

Розділ 4 відтворює алгоритм пошуку оптимальних шляхів вирішення задач, які пов'язані з синтезом ненасичених 3,4-дигідро-2Н-тіопіран-1,1- діоксидів. Запропонований спосіб розширяє можливості синтетичних підходів до аналогічних функціоналізованих циклічних сульфонів. Також у цьому розділі представлено спіро- та конденсовані піролідинвмісні похідні цих сульфонів.

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

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

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

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

Результати дисертаційної роботи достатньо повно опубліковано у 9 наукових працях, із них 4 статті у наукових журналах, що входять до баз даних Scopus та Web of Science, 1 патенті України на винахід та 4 тезах доповідей на міжнародних та всеукраїнських конференціях. Наукові публікації надруковано із співавторами, але чітко визначені особистий внесок та участь дисертанта.

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. Ви констатуєте факт певних особливостей перебігу реакції Міцунобу на вторинних гідроксильних групах біциклічних похідних. У чому саме ці особливості полягають та чим ви це пояснюєте?
2. Для доказу та встановлення структури синтезованих речовин Ви інколи використовували спектри 2D ЯМР, яким чином ви обирали речовини для цього розширеного дослідження?
3. Схема 2.5, стор. 56. вихід продукту **2.26** здається досить невеликим, всього 40%. Чи не було Вами помічено утворення альтернативних\побічних продуктів цього елімінування? Наприклад, схоже перетворення на схемі 3.5 (стор. 74) має майже вдвічі вищий вихід 75% (сполука **3.31**).
4. Схема 2.6, стор. 58. При перетворенні **2.29** → **2.30** у фінальній речовині зберігається вільна карбоксильна група, але умови реакції основні. Після проведення реакції Віттіга ви додавали кислоту чи як? Це не зовсім зрозуміло із схеми.
5. Схема 2.12, стор. 65. На цій схемі було показано, що оптимальним відновником лактамного циклу сполуки **2.52** є гідрид алюмінію AlH_3 . На наступній схемі відновлення сполуки **2.57** відбувається алюмогідридом літію і тут виникає питання чого не використовується обраний для цього типу реакції гідрид алюмінію?
6. Схема 3.2, стор. 71. Якщо ви виділяєте аміни **3.18**, **3.19** у вигляді відповідних гідрохлоридів, то було б логічно це прямо позначити на цій схемі.

Зауваження: дисертація містить ряд описок, граматичних помилок та невдалих виразів, але у цілому вони не мають принципового характеру та жодним чином не зменшують наукової і практичної цінності отриманих автором наукових 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 **Козирєва Євгенія Костянтиновича** на тему «Синтез спіро- та каркасних N,O,S-вмісних гетероциклічних систем», та наукові публікації за темою дослідження, вважаю, що за своєю актуальністю, значним обсягом виконаних досліджень, достовірністю одержаних результатів, обґрунтованістю висновків, практичним значенням та оформленням є самостійною завершеною науковою працею, характеризується науковою новизною та практичною значущістю. Робота **Козирєва Євгенія Костянтиновича** 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» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року №44 та «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів наукових ступенів», затвердженої Постановою Кабінету Міністрів України №502 від 19 травня 2023 року, а його автор 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

Гашев

Олександр ГАПОНОВ

