

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента – провідного наукового співробітника науково-дослідного інституту хімії та геології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара, доктора фармацевтичних наук, професора Коваленка Сергія Івановича на дисертаційну роботу Козирева Євгенія Костянтиновича на тему: «Синтез спіро- та каркасних N,O,S -вмісних гетероциклічних систем» подану у разову вчену раду ДФ 08.051.076 Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара, що створена для розгляду та проведення захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія»

Актуальність теми. Дисертаційна робота Козирева Є. К. на тему: «Синтез спіро- та каркасних N,O,S -вмісних гетероциклічних систем» присвячена синтезу нових функціональних похідних циклобутанових спірогетероциклів з фрагментами 1-оксаспіро[3.3]гептану, 1-азаспіро[3.3]гептану та 5,8-діоксаспіро[3.5]нонану, а також біциклічних каркасних систем з фрагментами піролідину, піперидину, морфоліну та сульфурвмісних азагетероциклів, для створення комбінаторних бібліотек, які можуть бути використана для дизайну практично корисних сполук, у тому числі лікарських препаратів. Тим більш, що вищезазначені насичені спіро- та каркасні гетероцикли широко представлені у природних об'єктах та синтетичних лікарських засобах, а особливості їх будови (незначна молекулярна маса, площа типографічної поверхні, задовільні параметри ліпофільності та розчинності, тощо) безперечно приведуть до створення нових перспективних лікоподібних молекул. Таким чином, синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей маловідомих спіро- та каркасних N,O,S -вмісних гетероциклічних систем, які можуть виступати будівельними блоками з метою подальшої функціоналізації, без сумніву, є своєчасним та актуальним завданням сучасної органічної та медичної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота частково виконана у 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.) та «Синтез N,O,S -вмісних гетероциклів та дослідження їх взаємодії з нуклеїновими кислотами» (державний реєстраційний номер: 0122U001220, 2022-2024 рр.).

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертаційна робота відзначається оригінальним хімічним профілем новизни дослідження у плані використання різноманітних вихідних сполук, реагентів та підходів, які використав автор для синтезу спіро- та каркасних N,O,S -вмісних гетероциклічних систем. Основні принципові моменти новизни рецензованого дослідження полягають у наступному:

- розроблено методи синтезу нових кислот, спиртів, амінів, бромідів та кетонів, які включають 5,8-діоксаспіро[3.5]нонанову систему;

- розроблено умови синтезу нових заміщених 1-оксаспіро[3.3]гептанів та 1-азаспіро[3.3]гептанів з використанням як вихідних речовин 3-оксоциклобутан-1-карбонової кислоти та 3-метиленициклобутан-1-олу, відповідно;
- запропоновано оригінальний підхід до синтезу *трет*-бутил 6-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату з *трет*-бутил 3-оксоциклобутан-1-карбоксилату;
- отримано нові похідні 2-азабіцикло[2.2.1]гептану виходячи з 4-оксоциклопентан-1,2-дикарбонової кислоти;
- 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 *екзо*-орієнтованих вторинних гідроксильних груп біциклічних похідних ряду норборнену в реакції Міцунобу;
- виявлені та розроблені нові шляхи синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів та піролідинвмісних похідних на їх основі.
- встановлена тонка будова та наведені структурні особливості синтезованих сполук.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів. Розроблено ефективні методи синтезу, встановлено особливості реакційної здатності та проведена хімічна модифікація нових 1-оксаспіро[3.3]гептанів, 1-азаспіро[3.3]гептанів, 5,8-діоксаспіро[3.5]нонанів, 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонанів, 6-азабіцикло[3.2.1]октан-2-карбонової кислоти, 3,4- і 3,6-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів та піролідинвмісних похідних, досліджено їх фізико-хімічні властивості та спектральні характеристики, що є важливим для теорії органічної хімії. Окреслено основні критерії для спрямованого синтезу біологічно активних сполук зазначеної комбінаторної бібліотеки.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні. Це забезпечено використанням сучасних методів синтезу, фізико-хімічних методів дослідження. Індивідуальність та будова нових сполук надійно доведена та обґрунтована даними елементного аналізу, методами хроматомас-спектрометрії, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопії, кореляційними методами спектроскопії та РСА. Отримані автором результати та їх інтерпретація не викликають сумнівів.

Наукові положення, висновки і рекомендації, пояснення шляхів перебігу досліджуваних реакцій та впливу різноманітних факторів на їх направленість, які сформульовані в дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими і достовірними. Висновки за окремими розділами та загальні висновки є науково обґрунтованими, викладені досить чітко та коректно.

Повнота викладення дисертації в опублікованих працях. За результатами дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з них 4 статті у наукових

фахових виданнях, 1 патент України на винахід та 4 тези доповідей у матеріалах конференцій та симпозіумах. Слід відзначити, що статті опубліковані у співавторстві у закордонних виданнях, які індексуються наукометричною базою Scopus (*Tetrahedron Lett, Synthesis, Chem. Heteroc. Comp., Synth. Commun.*). Вважаю, що опубліковані результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

Оцінка структури та змісту дисертації. Дисертація оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р. Робота викладена державною мовою на 209 сторінках машинописного тексту (161 сторінка основного тексту), складається з анотації, вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних експериментальних досліджень, висновків, списку використаних літературних джерел (108 найменувань), додатку та ілюстрована 18 рисунками та 68 схемами.

У першому розділі проведено аналіз літературних даних щодо методів синтезу циклобутанвмісних гетероциклів для дизайну ліків, а також оксетанам, азетидинам, сульфонам та морфолінам. Опрацювання та аналіз друкованих джерел дозволили автору виявити, що похідні зазначених гетероциклічних систем є цікавими об'єктами для створення нових речовин з практично цінними властивостями, у тому числі з перспективною біологічною активністю. **Другий розділ** дисертаційної роботи присвячений синтезу спіроциклів, що містять циклобутановий фрагмент, а саме нових заміщених 1-оксаспіро- та 1-азаспіро-[3.3]гептанів, а також 5,8-діоксаспіро[3.5]нонанів. **У третьому розділі** дисертації обговорено методи синтезу функціональних похідних 6-аза-біцикло[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. **У розділі чотири** представлений алгоритм синтезу ненасичених 3,4-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів, який розширює синтетичний потенціал даного класу. Крім того, автором у цьому розділі представлено спіро- та конденсовані піролідинвмісні похідні цих сульфонів. **Розділ п'ять** присвячений характеристиці матеріалів та методів дослідження, який включає опис використаних фізико-хімічних методів аналізу, опису методик синтезу нових сполук та їх ЯМР характеристики, дані мас-спектроскопії та інші фізико-хімічні властивості. **Загальні висновки** добре сформульовані і відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою та добре структурована. Під час рецензування дисертації та публікацій здобувача порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було.

Виникає запитання: «Чи виконані автором завдання поставлені у дисертаційному дослідженні?» На мою думку, поставлені у роботі завдання реалізовані у повній мірі і на належному рівні, без сумніву є своєчасними та актуальними для сучасної органічної та медичної хімії. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Проте поряд з позитивними характеристика-

ми дисертації варто *відмітити деякі зауваження та задати ряд запитань*:

- у літературному огляді (розділ 1) хотілося б бачити більшу кількість критичних думок автора та більш сучасних посилань на оглядові роботи по зазначеній тематиці за останні роки, інколи зустрічається невідповідність посилань у цитованому тексті до літератури. Наприклад, на стор. 27 треба було б додати посилання [29-33], а на стор. 32 посилання [47-57] які є у списку використаних джерел;
- зустрічаються не вдалі вислови (наприклад, мінімальні середовища, має бути мінімальна концентрація; естери замість етерів тощо), граматичні помилки;
- у дисертації спостерігається не відповідність хімічних назв та у деяких випадках нумерації сполук по тексту та на схемах реакцій, зустрічається значна кількість спрощених тривіальних хімічних назв сполук;
- на мою думку, поряд із фразою на стор. 57 «Показано, що включення атома кисню до спіроциклічної одиниці різко підвищує її розчинність (до 40 разів) і знижує ліпофільність» було б краще додати якісь підтвердження цього факту з відповідної літератури;
- на схемах 2.4, 2.7, 2.9 (стор. 55, 58, 59) при отриманні сполук **2.12**, **2.35**, **2.43** з відповідних тозилатів або мезилатів Вами використано як галогенуючі реагенти літію бромід, калію(натрію) йодиди у ДМФ, а на схемі 2.5 при утворенні сполуки **2.25** як бромуючий реагент Вами використано бром у присутності трифенілфосфіну у дихлорметані. Поясніть у чому різниця цих методів і обґрунтуйте їх вибір при синтезі подібних структур;
- для вивчення потенціалу застосування заміщених 1-оксаспіро[3.3]гептанів у медичній хімії Вами використане безкоштовне програмне забезпечення LLAMA (стор. 61). Скажіть, із застосуванням якої кількості дескрипторів (Вами наведено тільки три, MW, LogP, sp³-гібридизація атомів) програма розподіляє подібність до лікарських засобів;
- вкажіть, чи була у Вас спроба при гідруванні лактаму **2.52** (стор. 64) до 1-азаспіро[3.3]гептану **2.53** використати інші підходи, наприклад каталітичне гідрування, гідрування фенілсіланом у присутності солей індію або дифенілсіланом у присутності калію гідроксиду тощо;
- цікаво, чи не спостерігали Ви при подвійному алкілюванні діюдиду **3.53** (схема 3.10, стор. 78) диметилмалонатом утворення дималонатних похідних Вос-морфоліну? Якщо так, то яким чином Ви позбавлялися від зазначеної домішки;
- хотілося би почути пояснення, чому при окисленні спирту **3.68** (схема 3.16, стор. 82) Вами використано саме періодінан Десса-Мартіна (DMP), а не інші більш прості окисники? По-перше, він має високу вартість; по-друге, потенційно вибухонебезпечний;
- при дослідженні поведінки біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-олів у реакції Міцунобу (схема 3.17, стор. 84) вами синтезовано сполуки **3.75**. Зі схеми не

зрозуміло, яким чином Ви отримували бензоати, фталіміди та фталілоксими даної сполуки;

- поясніть чим Ви керувалися у виборі різних відновників при відновленні амідів, а саме каталітичному гідруванні над паладієм або гідруванні алюмогідридом літію;
- Вами відмічено, що сульфон **4.2** (схема 4.5, стор. 92) ні за яких умов не вступає в реакцію [2+3]-циклоприєднання з *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсілілметил)бензиламіном, а чи не було спроби замінити ДМФ та більш сильну основу, наприклад 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU).

Проте, наведені зауваження і запитання носять характер наукової дискусії і жодним чином не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дослідження. Методики синтезу, запропоновані автором, необхідно використати у дослідженнях наукових груп, які працюють в галузі пошуку нових кандидатів у лікарські засоби. Дані фізико-хімічних властивостей, спектральних особливостей синтезованих речовин можуть бути використані в теорії і практиці сучасної органічної та медичної хімії. Доцільним є вивчення практично корисних властивостей для даних сполук, а також провадження результатів дисертаційного дослідження у науковий та навчальний процес ЗВО хімічного спрямування.

Висновок. За результатами аналізу дисертаційної роботи Козирєва Євгенія Костянтиновича на тему: «Синтез спіро- та каркасних N,O,S-вмісних гетероциклічних систем», 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 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 її автор, Козирев Є. К., заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» галузі знань 10 «Природничі науки».

Рецензент:

провідний науковий співробітник НДІ хімії та геології
Дніпровського національного університету
імені Олеся Гончара МОН України
доктор фармацевтичних наук, професор

Сергій КОВАЛЕНКО

