

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

## ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата хімічних наук, доцента кафедри органічної хімії та технології органічних речовин Національного технічного університету України «Київського політехнічного інституту ім. Ігоря Сікорського» **Левандовського Ігоря Анатолійовича** на дисертаційну роботу **Козирєва Євгенія Костянтиновича** «Синтез спіро- та каркасних N,O,S-вмісних гетероциклічних систем», 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 Козирєва Є.К. на тему: «Синтез спіро- та каркасних N,O,S-вмісних гетероциклічних систем» присвячена дослідженню синтезу нових циклобутанових спірогетероциклів, що включають фрагменти 5,8-діоксаспіро[3.5]нонану, 1-оксаспіро[3.3]гептану та 1-азаспіро[3.3]гептану з подальшою модифікацією функціональних груп для створення бібліотеки похідних які можуть бути використані для дизайну нових ліків. Також в роботі представлено розробку методів синтезу біциклічних каркасних систем, що включають фрагменти піролідину, піперидину та морфоліну. Зазначені фрагменти є важливими фармакофорами з широким спектром фармакологічної активності, вони широко використовуються для дизайну лікарських засобів, а також в медичній хімії для оптимізації хімічних та фізичних властивостей кінцевих сполук. Вважаю, що тема дисертаційного дослідження актуальна, а поставлені у роботі завдання реалізовані у повній мірі та на належному науковому рівні.

**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. Дослідження 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.).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Наукова новизна роботи полягає в тому, що 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 виходячи з *трет*-бутил 3-оксоциклобутан-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 *екзо*-орієнтованих вторинних гідроксильних груп біциклічних похідних ряду норборнену в реакції Міцунобу; знайдено нові шляхи синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів та піролідинвмісних похідних на їх основі.

**Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.**

Під час виконання наукових досліджень було запропоновано синтетичний підхід до отримання ряду нових 2-азабіцикло[2.2.1]гептанів, включаючи особливо цінні фторпохідні, у мультиграмових кількостях. Розроблено умови синтезу заміщених 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонаїв 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-2*H*-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. Також було 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.** Дисертант вдало використав сучасні методи дослідження, що дало змогу презентувати наукові результати на високому рівні. Будова нових сполук доведена та обґрунтована даними хроматомас-спектрометрії,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  та  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектроскопії, кореляційними методами спектроскопії (NOESY, COSY, HSQC). Отримані дисертантом результати не викликають сумнівів.

**Повнота викладення дисертації в опублікованих працях.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, серед яких 4 статті опубліковані у фахових виданнях, що входять у БД Scopus та Web of Science, 1 патент України на винахід та 4 тези наукових конференцій. Вважаю, що результати дисертаційного дослідження викладено добре.

**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.

Дисертація складається з вступу, літературного огляду (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). Основний текст містить 68 схем, 18 рисунків та список літератури включає 108 джерел (14 стор.).

Розділ 1 включає літературний огляд, присвячений новітнім методам синтезу циклобутанвмісних гетероциклів для дизайну ліків, а також оксетанам, азетидинам, сульфонам та морфолінам. Саме цим гетероциклам присвячено найбільшу увагу у дисертації. Якісне опрацювання та аналіз друкованих джерел дозволяє чітко визначитись з напрямом виконання експериментальної синтетичної частини подальшої роботи. У підсумку, 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-2H-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.

Представлена дисертаційна робота характеризується єдністю змісту і засвідчує особистий внесок дисертанта до наукових знань у галузі хімії. Хотілося б окремо відзначити дуже великий об'єм проведеної експериментальної (синтетичної) роботи. Дисертація 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.** Порушень 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. Зустрічаються невдалі вирази та друкарські помилки, наприклад, стор. 28 «циклізація до оксетанів 1.28 і 1.32 була досягнута з повною інверсією стереохімії», не може бути у стереохімії (як розділу хімічної

науки) ніякої інверсії, тут очевидно малась на увазі інверсія стереоцентру молекули, стор. 57 «Подальше  $\text{LiAlH}_4$ -опосередковане відновлення», краще було б просто написати «Подальше відновлення алюмогідридом літію», стор. 78 «подальше подвійне алкілуванні диметилмалонату» треба було б замінити на «подальше подвійне алкілування диметилмалонату», стор. 94 «Сирий продукт переганяли у вакуумі», краще було б написати «Неочищений продукт перегоняли у вакуумі», стор. 99 «Сиру сполуку очищали перегонкою», краще було б написати «Отриманий продукт очищали перегонкою», стор. 139 «2.08 – 1.85 (m,  $J = 20.3, 12.2, 6.2$  Гц, 3H)» тут треба було б вказати який саме мультиплет є в спектрі (з трьома КССВ), або ж прибрати КССВ із опису взагалі. В описі спектрів ЯМР (Експериментальна частина) в багатьох місцях зустрічається англійське «and» замість українського «і».

2. Стор. 53 «Поставлена задача була вирішена зворотнім додаванням алюмогідриду літію ( $\text{LiAlH}_4$  (0.55 екв.)) до естеру 2.3 в діетиловому етері, оскільки використання стандартної методики відновлення призводило до гідратації подвійного зв'язку». Я думаю, що тут вочевидь мова йде не про гідратацію подвійного зв'язку, а про відновлення. Гідратація це приєднання води.
3. Стор. 72, схема 3.3. Якщо ви отримуєте гідрохлорид аміну 3.22, то очевидно, що до схеми (остання стадія) треба було б додати обробку соляною кислотою.
4. Стор. 75, схема 3.7, сполука 3.40. Треба було б вказати на схемі вихід цього продукту.
5. Стор. 78, схема 3.11, сполука 3.56. Не зрозуміло яка саме орієнтація карбоксильної групи в сполуці 3.56 після стадії декарбоксилювання. Це *екзо*, чи *ендо* чи суміш двох форм? І відповідно таке саме питання по орієнтації аміногрупи в сполуці 3.60 (схема 3.13).

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 автором дисертації можуть бути впроваджені у навчальний процес ЗВО хімічного спрямування.

## **ВИСНОВОК**

За результатами аналізу дисертаційної роботи **Козирєва Євгенія Костянтиновича** «Синтез спіро- та каркасних N,O,S-вмісних гетероциклічних систем» 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 дисертантом 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. Автор дисертаційної роботи **Козирев Євгеній Костянтинович** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія».

**Офіційний опонент**

кандидат хімічних наук,  
доцент кафедри органічної хімії  
та технології органічних речовин  
КПІ ім. Ігоря Сікорського



Ігор ЛЕВАНДОВСЬКИЙ

*Підпис канд. хім. наук, доц. Левандовського І.А. засвідчую:*

Вчений секретар  
КПІ ім. Ігоря Сікорського  
к. тех. наук, доцент



Валерія ХОЛЯВКО