

РІШЕННЯ
разової спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії

Здобувач ступеня доктора філософії Євгеній Козирєв, 1996 року народження, громадянин України, освіта вища: закінчив у 2020 році Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара за спеціальністю 102 Хімія, виконав акредитовану освітньо-наукову програму Хімія

Разова спеціалізована вчена рада, утворена наказом Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара, Міністерства освіти і науки України, м. Дніпро від "01" травня 2024 року №404с у складі:

Голова разової ради – Андрій Вишнікін, д-р хім. наук, проф., професор кафедри аналітичної хімії та хімічної технології, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара.

Рецензенти - Олександр Гапонов, канд. хім. наук, с.н.с., старший науковий співробітник НДІ хімії та геології, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Сергій Коваленко, д-р. фарм. наук, проф., провідний науковий співробітник НДІ хімії та геології, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Офіційні опоненти - Олег Фарат, д-р хім. наук, доц., доцент кафедри фармації та технології органічних речовин, Державний вищий навчальний заклад "Український державний хіміко-технологічний університет" (з 11.04.2024 Український державний університет науки і технологій)

Ігор Левандовський, канд. хім. наук, доц., доцент кафедри органічної хімії та технології органічних речовин, Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського"

на засіданні "26" червня 2024 року прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 10 Природничі науки Євгенію Козирєву на підставі публічного захисту дисертації "«Синтез спіро- та каркасних N,O,S-вмісних гетероциклічних систем»" за спеціальністю 102 Хімія.

Дисертацію виконано у Дніпровському національному університеті імені Олеся Гончара, Міністерства освіти і науки України, м. Дніпро. Також частину досліджень здобувач провів під час стажування у ТОВ НВП «УКРОРГСИНТЕЗ» в м. Київ

Науковий керівник Пальчиков Віталій Олександрович доктор хімічних наук, професор, професор кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії, директор НДІ хімії та геології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара
Дисертацію подано у вигляді спеціально підготовленого рукопису

Здобувач має 8 публікації, серед яких 4 статті, які входять до наукометричної бази даних Scopus, 1 патент на корисну модель:

1. Synthesis of challenging 6-functionalized 1-oxaspiro[3.3]heptanes – new scaffolds for drug discovery / Y.K. Kozyriev, V.A. Palchykov // Tetrahedron Lett. – 2023. – Vol. 122. – article number 154515. <https://doi.org/10.1016/J.tetlet.2023.154515> (Q2, Scopus, Web of Science)
2. Synthesis of 2,2-disubstituted and 2,2,3-trisubstituted 1,4-dioxane-derived building blocks / A.V. Bondarenko, Y.K. Kozyriev, B.V. Vashchenko, O.O. Grygorenko // Synthesis. – 2023. – Vol. 55, №20. – P. 3402-3414. <https://doi.org/10.1055/a-2092-9205> (Q1, Scopus, Web of Science)
3. Thiopyran-3-one-1,1-dioxides in the synthesis of heterocycles / E.K. Kozirev, V.A. Palchykov // Chem. Heteroc. Comp. – 2019. – Vol. 55, № 4-5. – P. 349-351. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02463-z> (Q3, Scopus, Web of Science).
4. Multigram scale synthesis of 3,4- and 3,6-dihydro-2H-thiopyran 1,1-dioxides and features of their NMR spectral behavior / R.M. Chabanenko, S.Yu. Mykolenko, E.K. Kozirev, V.A. Palchykov // Synth. Commun. – 2018. – Vol. 48, № 17. – P. 2198-2205. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1486427> (Q3, Scopus, Web of Science)
5. Патент на винахід №120311 Україна, МПК8 C07D 335/02. Спосіб синтезу 3,4- і 3,6-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів / Козирев Є.К., Чабаненко Р.М., Пальчиков В.О. // Заявка № а201800279. Заявл. 10.01.2018; Опубл. 11.11.2019; Бюл. № 21. – 4 с.

У дискусії взяли участь голова, рецензенти, офіційні опоненти та висловили зауваження:

Вишнікін Андрій Борисович, доктор хімічних наук, професор (Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, професор кафедри аналітичної хімії та хімічної технології):

Зауважень немає

Коваленко Сергій Іванович, д-р. фарм. наук, проф., провідний науковий співробітник НДІ хімії та геології, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара:

Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Проте поряд з позитивними характеристиками 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 алкілуванні 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 перйодіан 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;
- 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-дізабіцикло[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.

Гапонов Олександр Олексійович, кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник НДЛ хімії та геології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара:

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 Віттига 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.

Фарат Олег Костянтинівич, д-р хім. наук, доц., доцент кафедри фармації та технології органічних речовин, Державний вищий навчальний заклад "Український державний хіміко-технологічний університет" (з 11.04.2024 Український державний університет науки і технологій):

В дисертаційній роботі немає суттєвих недоліків, разом з тим виникають деякі питання та зауваження.

- Стратегія Вашого дослідження побудована навколо синтезу конкретних білдінг-блоків. Скажть, будь ласка, яким чином Ви обирали сполуки, які хотіли синтезувати?

- На стор. 53 є плутаниця в нумерації сполук. Наприклад, в тексті наведено «На першому етапі потрібно було синтезувати ключовий прекурсор 2.1 (схема 2.2) виходячи з відповідного етил акрилового естеру 2.1». І далі по тексту в цьому абзаці.

• Деякі сполуки було отримано в кількостях десятків та навіть сотень грамів. Поясніть, будь ласка, чим була викликана необхідність синтезу самих цих сполук в таких кількостях?

• На схемі 2.12 (стор. 65) наведено схему відновлення лактаму 2.52 різними відновниками. Надайте, будь ласка, пояснення чому відновлення гідридом алюмінію перебігало краще?

• Зустрічаються подекуди некоректні вислови та друкарські помилки. Наприклад, зняття бензильного захисту називається дебензилюванням (стор. 58) або дибензилюванням (стор. 68).

• Не могли б Ви навести схему перетворення сполуки 3.64 в 3.65?

• В сполуці 3.70 (стор. 82) нітрильна група має іншу геометрію.

• Поясніть, будь ласка, чому сульфон 4.2 є більш термодинамічно вигідним ніж 4.17

Втім зазначені зауваження жодним чином не впливають на загальне гарне враження від дисертаційної роботи і не зменшують зазначені наукові результати.

Левандовський Ігор Анатолійович, канд. хім. наук, доц., доцент кафедри органічної хімії та технології органічних речовин, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»:

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 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 (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 декарбоксілювання. 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.

Результати відкритого голосування:

"За" 5 членів ради,

"Проти" 0 членів ради.


На підставі результатів відкритого голосування разова спеціалізована вчена рада присуджує Євгенію Козиреву ступінь доктора філософії з галузі знань 10 природничі науки за спеціальністю 102 Хімія

Відеозапис трансляції захисту дисертації додається.

Голова разової спеціалізованої
вченої ради

МП




(підпис)

Андрій ВИШНІКІН