

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

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук, доцента кафедри фармації
та технології органічних речовин «Український державний університет
науки і технологій» Навчально-науковий інститут «Український державний
хіміко-технологічний університет»

Фарата Олега Костянтиновича

на дисертаційну роботу **Козирева Євгенія Костянтиновича**
на тему: «Синтез спіро- та каркасних N,O,S-вмісних гетероциклічних систем»,
подану у разову спеціалізовану вчену раду Дніпровського національного універ-
ситету імені Олеся Гончара на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія»

1. Актуальність дисертаційної роботи та її зв'язок з державними чи га- лузевими науковими програмами.

Актуальність синтезу низькомолекулярних біологічно активних сполук по-
лягає в їх потенційній здатності до використання у розробці нових лікарських за-
собів. Ці сполуки можуть мати різноманітні фармакологічні властивості, такі як
антимікробна, протизапальна, антиканцерогенна тощо. Синтез низькомолекуляр-
них біологічно активних сполук є важливим етапом у процесі розробки нових лі-
карських препаратів і може сприяти вирішенню медичних проблем та поліпшен-
ню якості життя пацієнтів. Крім того, ці сполуки можуть також використовувати-
ся у дослідженнях фармацевтичної хімії та біології для вивчення механізмів дії
лікарських засобів та розвитку нових методів лікування різних захворювань.

Циклічні сульфони, оксетани та піперидинові біоізостери є важливими ком-
понентами у фармакології з різноманітним спектром дії та широким застосуван-
ням у створенні медичних засобів. Ці фрагменти часто використовуються в меди-
чній хімії для оптимізації хімічних та фізичних властивостей кінцевих сполук.
Полярність оксетанів, 1-азаспіро[3.3]гептанів та похідних піперидину з біцикліч-
ним каркасом пов'язана з їх фізико-хімічними характеристиками, що допомагає
знизити загальну ліпофільність та підвищити водорозчинність медичного засобу.
Насичені оксазагетероцикли є ключовими компонентами у створенні медичних
препаратів, оскільки значно поліпшують фармакокінетику, розчинність та біодо-
ступність цільових молекул. Скафолди на основі 1,4-діоксанового фрагмента при-

вертають увагу через їх поширення в природних продуктах та фармацевтичних препаратах. Останнім часом вони стали об'єктом наукового дослідження, і спостерігається значний прогрес у синтезі 1,4-діоксанів та розширенні спектру їх похідних.

Робота є складовою частиною наукових досліджень, які виконувались в рамках держбюджетних тем Міністерства освіти і науки України «Конструювання N,O,S-вмісних гетероциклів із залученням нових каталітичних систем. Експериментальне та теоретичне дослідження» (2019-2021 рр., № держреєстрації 0119U100724), «Синтез N,O,S-вмісних гетероциклів та дослідження їх взаємодії з нуклеїновими кислотами» (2022-2024 рр., № держреєстрації 0122U001220).

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень в дисертації, їх достовірність і новизна.

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням таких фізико-хімічних методів доведення будови та чистоти синтезованих нових циклобутанових спірогетероциклів, як хімічний синтез, тонкошарова і колонкова хроматографія, ЯМР ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F -спектроскопія та мас-спектрометрія (HRMS, ESI, APCI). Доцільним було також використання гомо- та гетерокореляційної спектроскопії COSY, NOESY (або NOE), HSQC (або HMQC), HMBC.

Висновки є логічним обґрунтуванням змісту дисертації і відповідають поставленим завданням.

Наукова значимість одержаних результатів полягає у встановленні особливості реакційної здатності ендо- та екзо-орієнтованих вторинних гідроксильних груп біциклічних похідних в реакції Міцунобу. Ендо-спирти реагують з інверсією реакційного центру і з високими виходами дають екзо-похідні (відповідні естери), а основним напрямком реакційної здатності екзо-спиртів є елімінування води з утворенням ненасичених похідних. Розроблено новий метод отримання 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонану, використовуючи легкодоступні речовини: (R)-2-((бензилокси)метил)оксиран, (R)-епіхлоргідрин та бензиламін. Під час оптимізації ключової стадії синтезу (4-бензил-6-((бензилокси)метил)морфолін-2-іл)метанолу був виявлений one-pot метод отримання цільового продукту.

3. Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту.

Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку літератури та додатків. Обсяг основного тексту дисертації становить 161 сторінки друкованого тексту. В роботі представлено 18 рисунків і 68 схем. Список використаних джерел складається з 108 найменувань.

Огляд літератури (перший розділ) розглядає сучасні техніки формування гетероциклів, включаючи циклобутанові структури, які використовуються у ство-

ренні лікарських препаратів, а також оксетанів, азетидинів, сульфонів та морфолінів. Проаналізовано методи синтезу певних гетероциклічних систем, які містять атоми азоту, кисню та сірки, як перспективна основа для розробки лікарських засобів. Більшість літературних джерел, які було використано для аналізу, опубліковані в останні роки. Загалом аналіз викладено чітко та логічно.

Розділ 2 присвячено розробці ефективних методів синтезу циклобутанвмісних спірогетероциклів. Було розроблено препаративний метод синтезу нових похідних 5,8-діоксаспіро[3.5]нонанів реакцію відповідних оксиранів з монолітєвим алкоголем етиленгліколю. На основі 3-оксоциклобутан-1-карбонової кислоти було розроблено простий багатостадійний маршрут синтезу спіроциклічних оксетанів як нових будівельних блоків. За допомогою реакції [2+2] циклоприєднання було синтезовано та охарактеризовано перспективне нове покоління 6-заміщених 1-азаспіро[3.3]гептанів. Ці сполуки можуть бути використані як біоізостерна заміна піперидинового фрагмента в відомих лікарських препаратах.

Розділ 3 містить послідовне викладення методів і матеріалів для синтезу похідних 6-азабіцикло[3.2.1]октану, 2-азабіцикло[2.2.1]гептану та 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонану. За допомогою реакції гетероциклізації аміноестерів успішно синтезовано та охарактеризовано перспективне нове покоління 5-заміщених 2-азабіцикло[2.2.1]гептанів. Розроблено метод синтезу похідних 9-окса-3-азабіцикло[3.3.1]нонан-7- карбонової кислоти. Було розроблено метод синтезу різноманітних цінних похідних 6-азабіцикло[3.2.1]октану, а також вивчено особливості реакційної активності вторинних гідроксильних груп, орієнтованих *ендо* та *екзо*, у біциклічних похідних в контексті реакції Міцунобу.

У **розділі 4** наведено алгоритм ефективного знаходження оптимальних методів для вирішення завдань синтезу ненасичених 3,4-дигідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів. Представлено зручний метод синтезу 3,4- та 3,6-дигідро-2Н- тіопіран-1,1-діоксидів декаграмових кількостях із загальними виходами 64% і 74% відповідно.

У **п'ятому розділі** представлено список методів, які були використані під час виконання дисертаційної роботи, а також описано методики синтезу, фізико-хімічні та спектральні властивості всіх речовин, які описані у дисертаційній роботі.

4. Повнота опублікування результатів дисертації, кількість наукових публікацій та конкретний особистий внесок здобувача.

Основні результати дослідження, викладені у дисертації, були опубліковані в наукових виданнях, спрямованих на спеціалізовану область хімії (спеціальність 102). Загалом, ці наукові досягнення були представлені у 9 наукових працях, включаючи 4 статті, опубліковані у визнаних міжнародних журналах, що індексуються в міжнародних базах даних Web of Science та Scopus. Крім того, резуль-

тати дослідження також було зафіксовано в патенті України на винахід. Крім публікацій, вони були також представлені на міжнародних та національних конференціях, де було представлено 4 тез доповідей.

5. Загальна оцінка дисертації та зауваження.

В цілому дисертаційна робота справляє позитивне враження. Вона є лаконічно побудованою та інформативно проілюстрованою. В дисертаційній роботі немає суттєвих недоліків, разом з тим виникають деякі питання та зауваження.

- Стратегія Вашого дослідження побудована навколо синтезу конкретних білдінг-блоків. Скажіть, 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 **4.1**?

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

Відсутність порушень академічної доброчесності.

Порушень академічної доброчесності в дисертації та наукових публікаціях, що містять наукові результати дисертації, не виявлено. Усі представлені на захист результати, які автор виклав, були отримані ним самостійно та описані в опублікованих роботах. У випадку співавторства в роботах використовувалися лише ті ідеї та положення, що є результатом особистих наукових досліджень автора.

6. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Козирєва Євгенія Костянтиновича «Синтез спіро- та каркасних N,O,S-вмісних гетероциклічних систем» оформлена відповідно до вимог «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», затвердженого наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12 січня 2017 року. На підставі проведеного аналізу можна зробити висновок, що за своєю актуальністю, значним обсягом виконаних досліджень, науковою новизною, достовірністю одержаних результатів, обґрунтованістю висновків, практичним значенням та оформленням 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 №44 від 12 січня 2022 року 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, Козирєв Євгеній Костянтинович, заслуговує присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» в галузі знань 10 «Природничі науки».

Доцент кафедри фармації та технології
органічних речовин «Український
державний університет науки і технологій»
Навчально-науковий інститут «Український
державний хіміко-технологічний університет»,
доктор хімічних наук, доцент

Євгеній Козирєв
доц.

