

ВІДГУК

офіційного опонента Авдеєнка Анатолія Петровича
на дисертаційну роботу Сметаніна Миколи Вікторовича «Синтез та реакції
анельованих піридинів», що представлена на здобуття ступеня доктора
філософії з галузі знань 10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія.

Дисертація присвячена синтезу та реакціям анельованих піридинів, які отримані в результаті взаємодії шестичленних та п'ятичленних спіропохідних гемінальних дигетероатомних систем з реагентом Вільсмайєра-Хаака та прогнозуванню біологічної активності отриманих сполук шляхом молекулярного докінгу.

1. Актуальність дисертаційної роботи та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами.

Актуальність проведених досліджень визначається необхідністю пошуку нових методів синтезу похідних заміщених піридинів таких як хіноліни та акридини, адже серед сполук з подібною структурою відомо багато біологічно активних препаратів, які використовуються в сучасній медицині. Також дослідження перегрупування п'ятичленних гемінальних дигетероатомних систем в умовах реакції Вільсмайєра-Хаака є логічним напрямком в області електрофільних перегрупувань спіропохідних систем з гемінальним розташуванням атомів нітрогену та кисню.

Дослідження, виконані М.В. Сметаніним є частиною науково-дослідної тематики кафедри фармації та технології органічних речовин ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» в межах держбюджетної теми «Методи синтезу та прогнозування фармакологічної активності нітрогеновмісних гетероциклів» № держ. реєстрації 0120U101352.

2. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації, їх достовірність і новизна.

Дисертаційна робота Сметаніна Миколи Вікторовича виконана на достатньо високому науковому рівні. Винесені на захист наукові результати та висновки забезпечені коректним використанням сучасних експериментальних методів аналізу, таких як ЯМР спектроскопія, мас спектрометрія різного типу іонізації, рентгеноструктурне дослідження та молекулярний докінг. Достовірність отриманих результатів порівняних з літературними даними не викликають жодних сумнівів.

Представлені наукові дані є новими, отриманими вперше. Висновки та наукові положення добре обґрунтовані. Рекомендації на основі молекулярно-докінгових досліджень щодо використання отриманих сполук як інгібіторів холінестераз не підтверджені експериментальними даними, хоча розрахункові дані розкривають потенціал біологічної активності описаних в роботі похідних сукцинімідів.

Результати роботи пройшли апробацію на восьми національних та міжнародних наукових конференціях та опубліковані в трьох фахових національних та міжнародних наукових журналах, які цитуються в наукометричній базі даних Scopus.

3. Наукове і практичне значення отриманих результатів.

Основним напрямком досліджень був синтез та реакції похідних гідрованих хінолінів та акридинів, що утворились в умовах реакції Вільсмайера-Хаака при перегрупуванні п'яти- та шестичленних гемінальних дигетероатомних систем. Таким чином були отримані похідні 2-хлор-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-аміни та 9-хлор(бром)-акридини. Також було проведено функціоналізацію похідних гідрованих акридинів N-арилмалеїнімідами з утворенням похідних сукцинімідів та прогнозування їх біологічної активності шляхом проведення молекулярного докінгу з різними білками-мішенями.

Наукове значення роботи полягає у відкритті нового методу електрофільного перегрупування похідних 1,4-діазаспіро[4.5]декан-2-ону під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака з утворенням раніше невідомих 2-хлор-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-амінів та запропонуванні ймовірної схеми нового перетворення. А також у розробці методики синтезу похідних 9-бромакридину перегрупуванням 3,1-бензоксазинів під дією модифікованого реагенту Вільсмайєра-Хаака(PBr_3/DMF).

Практичне значення роботи обумовлено розробкою препаративних методів синтезу практично цінних гетероциклічних сполук, що містять в структурі 3,1-бензоксазинове ядро, акридиновий та піролідин-2,5-діоновий фрагменти, а також тетрагідрохінолінові похідні.

Згідно з результатами проведення молекулярного докінгу було виявлено сполуки, що демонструють високі показники активності в інгібуванні холінестераз, а також протизапальну та протисудомну активність.

4. Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях із врахуванням встановлених вимог.

За матеріалами дисертації опубліковано 3 статті у журналах, що індексуються наукометричною базою даних Scopus. Серед них журнал Tetrahedron Letters – є міжнародним, а Український хімічний журнал та Питання хімії та хімічної технології є вітчизняними фаховими журналами за спеціальністю 102 Хімія. Отримані результати повністю викладено у вищезазначених наукових виданнях.

Як напрям наукових досліджень, так і зміст дисертації відповідають вимогам спеціальності 102 Хімія.

5. Зміст і оформлення дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота є кваліфікаційною науковою працею, яка оформлена відповідно вимог до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Вона складається з анотації українською та англійською мовою,

переліку власних публікацій, вступу, трьох розділів, висновків та двох додатків і викладена на 128 сторінках.

6. Зауваження та побажання.

Дисертація викладена у відповідності до існуючих вимог щодо кваліфікаційної наукової праці на здобуття ступеня доктора філософії. Хоча в роботі явних недоліків немає, однак після ознайомлення з дисертацією виникають деякі питання та зауваження:

- На сторінці 53 представлено схему 2.6 з можливими напрямками перетворення, але якщо шлях **A** показано на наступних схемах, залишається незрозумілим чи приводить шлях **B** до тих самих продуктів реакції?

- Хімічні властивості отриманих похідних 3-амінохінолінів описані в роботі лише на одному прикладі азосполучення з 2-нафтолом. На мою думку, слід було привести більшу кількість реакцій продуктів нового перегрупування для демонстрації їх хімічних властивостей.

- На сторінці 68 в тексті роботи зазначено, що підтвердженням утворення саме спіросполук **3.1-3.3** є сигнал в спектрі ЯМР ^{13}C з хімічним зсувом 89 м.д., але не приведено відповідного рисунку спектрів та не зрозуміло про сигнал якого атома карбону йде мова;

- В роботі показано проведення модифікації галогенакридинів за sp^3 C-H зв'язком акцепторами Міхаеля та було використано лише N-арилмалеїніміди. Тому виникає питання чи проводились реакції з іншими акцепторами Міхаеля?

- У роботі зустрічається певна кількість граматичних та друкарських помилок. В літературному огляді зустрічаються однакові структури з різними номерами. Наприклад сполука **1.114** (схема 1.29) та **1.119** (схема 1.31) відповідають одній структурі. Так само однакова структура у сполук **1.97** (схема 1.24) та **1.134** (схема 1.35), а також однакова структура у сполук **1.116** (схема 1.31) та **1.132** (схема 1.34).

Побажання: В подальших дослідженнях бажано провести випробування in vitro та in vivo сполук, які демонструють високі показники активності в інгібуванні холінестераз, а також протизапальну та протисудомну активність.

Зазначені зауваження не впливають на загальну оцінку дисертаційної роботи та не ставлять під сумнів основні наукові висновки і положення представлені автором на захист.

В цілому слід зазначити, що дисертація Сметаніна Миколи Вікторовича на тему: «Синтез та реакції анельованих піридинів» є завершеним та цілісним дослідженням. Мету та цілі роботи досягнуто. Висновки відповідають отриманим результатам.

За актуальністю теми, науковою новизною, рівнем виконання викладання матеріалу, практичною цінністю та новизною дисертаційна робота Сметаніна Миколи Вікторовича «Синтез та реакції анельованих піридинів», відповідає вимогам, передбаченим пп. 9, 10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167, а її автор – **Сметанін Микола Вікторович** заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю «102 Хімія»

Офіційний опонент
доктор хімічних наук, професор
завідувач кафедри хімії та охорони праці
Донбаська державна
машинобудівна академія

А.П. Авдєєнко

Підпис Авдєєнка А.П. засвідчую:

Начальник відділу кадрів



Е.В. Грачова

Відгук
Др 02070789
Того ж ступеня Куршис А. Буришів К.С.
16.12.21

