

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Сметаніна Миколи Вікторовича «Синтез та реакції анельованих піридинів», представлену до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 08.078.010 при ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки, за спеціальністю 102 – Хімія

Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки. Похідні анельованих азинів є об'єктом довготривалої і сталої уваги дослідників протягом усієї історії органічної хімії. Можливо, саме залучення атома нітрогену до циклічної ароматичної системи стало ключовим фактором переходу до сприйняття органічних сполук як носіїв певних біологічних властивостей. Натепер конденсовані системи з ядром піридину досить активно фігурують в науковій літературі як перспективні біологічно активні речовини різнонаправленої дії; вони є частиною багатьох природних та синтетичних лікарських субстанцій.

У представленій дисертаційній роботі окреслено шлях до вирішення наукової задачі з розробки нових та вдосконалення існуючих методів синтезу низки частково гідрованих анельованих систем з ядром піридину із залученням електрофільних перегруповань гетероциклів з гемінально розташованими гетероатомами під дією реагента Вільсмайєра-Хаака, а також їх функціоналізації по sp^3 C-N зв'язку.

Цікавим і перспективним є вибір напрямку подальшого практичного застосування досліджуваних сполук в якості «корових» структур для пошуку біологічно активних агентів направленої дії.

Реалізовані у дисертаційній роботі підходи, а саме розробка синтетичних шляхів одержання низки структурно споріднених частково гідрованих 2-хлоро/бromo-3-амінохінолінів, функціоналізованих за положенням 4 похідних 9-хлоро/бromoакридинів, доведення будови синтезованих сполук, вивчення їх фізико-хімічних властивостей та проведення докінгових досліджень з низкою ферментних систем в повній мірі відповідають критерію актуальності.

Дисертаційну роботу виконано згідно плану науково-дослідних робіт ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» в межах держбюджетної теми «Методи синтезу та прогнозування фармакологічної активності нітрогенвмісних гетероциклів» (№ державної реєстрації 0120U101352).

Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту. Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, трьох розділів,

загальних висновків, списку літератури та додатків. Обсяг основного тексту дисертації становить 105 сторінок друкованого тексту. В роботі представлено 5 таблиць, 16 рисунків. Список використаних джерел складається із 137 найменувань.

Огляд літератури (перший розділ) містить аналіз першоджерел стосовно способів синтезу анельованих піридинів, хінолінів та акридинів. Автором проаналізовано низку підходів до формування піридинової системи, відмічено значний інтерес фахівців медичної хімії до зазначеного класу речовин, та наголошено на активний розвиток нових синтетичних схем, зокрема на основі структурних перегрупувань, що значно розширюють хімічний простір в зазначеному кластері сполук.

Більшість літературних джерел, що проаналізовано, опубліковані в останні роки. Загалом матеріал викладено чітко та логічно.

Розділ 2 присвячено залученню до рециклізаційних перетворень під дією формілюючих агентів низки нових субстратів, а саме 1,4-діазаспіро[4,5]декан-2-онів. В ході досліджень обрано умови реакції та доведено утворення частково гідрованих 2-хлоро/бромо-3-амінопіридинів. Автором визначено ключові фактори та ймовірний механізм перетворень, виділено ряд інтермедіатів, та методом РСА однозначно доведено структуру кінцевих продуктів.

Розділ 3 містить експериментальні дані щодо синтезу триядерних систем на основі взаємодії спіропохідних 3,1-бензоксазину під дією реагенту Вільсмайера-Хаака. Структуру синтезованих речовин доведено сучасними фізико-хімічними методами.

Значна частина роботи присвячена неординарній функціоналізації частково гідрованих акридинів *N*-заміщеними малеїнімідами за некаталітичних умов. Запропоновані синтетичні процедури стали підґрунтям для побудови цільової бібліотеки сполук, які було протестовано методами *in silico*.

Автором розроблено низку препаративних методик синтезу, одержано ряд нових похідних поліядерних конденсованих систем з циклом піридину, доведено регіонаправленність реакції заміщення по sp^3 C-N зв'язку, проведено ряд докінгових розрахунків, що визначило можливі напрямки подальшого застосування синтезованих речовин.

Експериментальні частини до розділів 2 і 3 містять перелік методів, які були використані в ході виконання дисертаційної роботи, та опис методик синтезу, фізико-хімічні та спектральні характеристики усіх описаних в дисертаційній роботі речовин.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Достовірність одержаних результатів базується на значному експериментальному матеріалі і не викликає сумнівів. Аналіз літературних даних є підґрунтям обраної стратегії та планування експерименту. Обсяг проведених робіт,

вибір методів дослідження, отримані результати є достатніми і відповідають поставленим задачам. Висновки до дисертаційної роботи є науково обґрунтованими, викладені автором чітко та логічно.

Новизна дисертаційного дослідження обумовлена одержаними і представленими результатами щодо розробки синтетичних підходів до формування частково гідрованих систем з ядром піридину на основі рециклізаційних перетворень 1,4-діазаспіро[4,5]декан-2-онів та спіропохідних 3,1-бензоксазину під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака та дослідженню можливостей їх подальшої хімічної модифікації.

Так, певним теоретичним і практичним надбанням є розширення ряду субстратів в рециклізаційних перетвореннях спіроконденсованих систем з гемінально розташованими гетероатомами під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака.

Автором в ході зазначених перетворень вперше синтезовано ряд частковогідрованих систем з ядром піридину, а саме похідні 2-хлоро/бромо-3-амінопіридину та 9-хлоро/бромоакридину.

Вперше проведено заміщення sp^3 C-H по 4-ому положенню гідрованого акридинового циклу на сукцинімідний фрагмент за некаталітичних умов.

Вперше проведено *in silico* скринінг синтезованих сполук та оцінено перспективи їх подальшої розробки в якості фармацевтичних агентів направленої дії.

В ході виконання роботи автором синтезовано і охарактеризовано понад 50 раніш не описаних в літературі сполук, структуру та індивідуальність яких підтверджено сучасними фізико-хімічними методами.

Практичне значення результатів дослідження полягає у розширенні кола субстратів для рециклізаційних перетворень спіроконденсованих систем з гемінально розташованими гетероатомами під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака, а також в розробці та апробації низки нових підходів до хімічної модифікації частково гідрованих систем з ядром піридину з метою пошуку нових біологічно активних речовин направленої дії.

Розроблені автором підходи значно розширюють синтетичні можливості хімічної модифікації галогеновмісних частковогідрованих систем з ядром піридину. Запропоновані препаративні методики в подальшому можуть бути використані в синтетичних дослідженнях хімічного, фармацевтичного і агрохімічного спрямування.

Значну практичну цінність для подальшої цілеспрямованої модифікації нових сполук мають дані молекулярного докінга.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 3

статті у виданнях, що входять до наукометричних наукових баз. Результати дослідження обговорювалися на 8 науково-практичних конференціях різного рівня.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Запропоновані дисертантом методи синтезу становлять практичну цінність зокрема для фахівців з органічного синтезу, а також для науковців, що займаються пошуком і розробкою нових лікарських або агрохімічних засобів. Доцільним та цілком логічним є впровадження окремих результатів дослідження у навчальний процес вищих навчальних закладів хімічного та фармацевтичного профілю.

Зауваження та загальна оцінка дисертації. Дисертаційна робота Сметаніна Миколи Вікторовича є завершеним науковим дослідженням. Мова дисертації і стиль подання матеріалу відповідають необхідному рівню.

Однак до тексту дисертації є декілька зауважень та запитань.

1. Назва дисертації є занадто загальною і широкою.
2. Розділ 1.1 «Синтез заміщених піридинів взаємодією карбонільних сполук» містить опис синтезу неанельованих похідних піридину, що виходить за межі заявленого огляду літератури.
3. В тексті дисертаційної роботи зустрічаються друкарські помилки, невдалі вирази, хімічні та стилістичні неузгодження, помилки в схемах реакцій, некоректні назви хімічних сполук.
4. Досить спірним є твердження автора щодо «найвідомішого препарату на основі акридину – Такрину».
5. Потребує пояснення необхідність саме трикратного надлишку реагента Вільсмайера-Хаака в перетвореннях за схемами 2.7 і 3.4.
6. У схемах перетворень 2.7 і 3.4 слід більш коректно визначити заряд інтермедіатів.
7. В якій формі Вами виділено сполуку 2.17 (дані елементного аналізу не наведено)?
8. Чи спостерігали Ви відмінності у хімічній поведінці 9-хлоро- і 9-бромпохідних акридину?
9. Поясніть, як підтверджується і чим можна пояснити регіоселективність реакції заміщення по 4-ому положенні частково гідрованого акридину (схема 3.9)?
10. Чим Ви пояснюєте необхідність модельної сполуки для докінгових досліджень (сполука 3.46)?
11. Як побажання для подальшої роботи – приділити увагу стереохімії продуктів перетворень, що може суттєвим чином впливати на механіку ліганд-рецепторних взаємодій.

Зазначені зауваження суттєво не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому, яка є вирішенням окремої задачі хімії гетероциклічних сполук – опрацювання підходів до синтезу частково гідрованих анельованих систем з ядром піридину шляхом рециклізаційних перетворень спіроконденсованих систем з гемінально розташованими гетероатомами під дією реагенту Вільсмайєра-Хаака, та у розробці і апробації низки нових підходів до їх хімічної модифікації.

Відповідність дисертації встановленим вимогам. На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота «Синтез та реакції анельованих піридинів» є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, достовірністю одержаних результатів і висновків, теоретичним і практичним значенням, повнотою публікацій відповідає вимогам п. 10 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою КМУ від 6 березня 2019 р. № 167 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979 та від 9 червня 2021 р. № 608), а її автор, Сметанін Микола Вікторович, заслуговує на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки, за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри органічної хімії

Національного фармацевтичного університету,

доктор хімічних наук, професор



І. О. Журавель

Підпис

Проб.



Підпис Журавель І.О. засвідчую:

ЗДВ В.І. Дверницька

Відгук надійшов до редакції

ДР 08.078.078/4 12.21

Голова редакції Дверницька В.І.

