

## **ВИСНОВОК**

**про наукову та практичну цінність дисертації**  
аспіранта кафедри фармації та технології органічних речовин  
ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»

**Сметаніна Миколи Вікторовича**

на тему «Синтез та реакції анельованих піридинів»,  
поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань  
10 Природничі науки за спеціальністю 102 Хімія

### **1. Актуальність теми дослідження.**

Відкрите на кафедрі Ф та ТОР ДВНЗ УДХТУ перегрупування шестичленних гетероциклічних сполук з гемінально розташованими атомами нітрогену під дією реагента Вільсмайєра-Хаака, є новим шляхом до синтезу анельованих піридинів, як низькомолекулярних білдінг-блоків для отримання на їх основі функціоналізованих похідних сукцинімідів. Електрофільні перегрупування гемінальних дигетероатомних систем є новим методом одностадійного синтезу гетероциклічних систем з піридиновим ядром. Наведені в літературі приклади лише для шестичленних гетероциклів. Тому актуальним напрямком подальших експериментів є дослідження електрофільних перегрупувань п'ятичленних гетероциклів з гемінальним розташуванням атомів нітрогену.

### **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дослідження проводились у відповідності з науково-дослідною тематикою кафедри фармації та технології органічних речовин ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» в межах держбюджетної теми «Методи синтезу та прогнозування фармакологічної активності нітрогенвмісних гетероциклів» № держ. реєстрації 0120U101352.

### **3. Наукова новизна отриманих результатів.**

У дисертації вперше отримано такі нові наукові результати:

- синтезовано раніше невідомі похідні 1,4-діазоспіро[4.5]декан-2-ону, як нові модельні сполуки для електрофільних перегрупувань;
- відкрито нове перегрупування 1,4-діазоспіро[4.5]декан-2-онів під дією реагента Вільсмайєра-Хаака з отриманням раніше невідомих 2-хлор-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-амінів;
- розроблено методику синтезу нових похідних 9-бромакридину шляхом перегрупування 3,1-бензоксазинів під дією модифікованого реагента Вільсмайєра-Хаака (PBr<sub>3</sub>/DMF);

- проведено функціоналізацію анельованих піридинів по  $sp^3$  C-H зв'язку акцепторами Міхаеля у некаталітичних умовах з отриманням нових похідних сукцинімідів;
- проведено молекулярний докінг новим синтезованим сукцинімідам та здійснено прогноз їх фармакологічної активності у якості інгібіторів холінестераз, протизапальних та протисудомних агентів.

#### **4. Теоретичне та практичне значення результатів дисертації.**

На основі продуктів перегрупування 3,1-бензоксазинів було розроблено препаративні методики функціоналізації отриманих 9-хлоракридинів акцепторами Міхаеля у некаталітичних умовах. Протягом останніх років з'являється все більше інформації про синтез, будову, фармакологічні властивості та використання у медичній практиці сполук, що містять у своїй структурі акридиновий (хіноліновий) фрагмент. Такі речовини мають широкий спектр терапевтичної дії, що викликає до них підвищений інтерес. Тому актуальним напрямком є пошук серед речовин, що містять у своїй структурі одночасно акридиновий (хіноліновий) та піролідин-2,5-діоновий фрагменти сполук з високими показниками біологічної активності

В роботі розроблено препаративні методи синтезу практично цінних гетероциклічних сполук, що містять в структурі 3,1-бензоксазинове ядро, акридиновий та піролідин-2,5-діоновий фрагменти, а також тетрагідрохінолінові похідні. Після проведення молекулярного докінгу було виявлено сполуки, що показали високі показники активності в інгібуванні ацетилхолінестерази, бутилхолінестерази, а також як протизапальні та протисудомні препарати. Отримані дані дозволяють рекомендувати їх як перспективні фармацевтичні препарати.

#### **5. Використання результатів роботи.**

Результати проведених досліджень можуть бути використані при написанні навчальних посібників та методичних вказівок з прикладної органічної хімії. Методи синтезу, що описані в роботі, можна застосовувати для отримання важкодоступних функціоналізованих гетероциклічних систем з перспективними властивостями та широким діапазоном практичного застосування.

**6. Особиста участь автора в одержанні наукових та практичних результатів, що викладені в дисертаційній роботі.**

Особистий внесок здобувача полягає у пошуку, вивченню, аналізі, систематизації літературних джерел, синтезі вихідних сполук та продуктів

реакцій, дослідженні закономірностей та оптимізації умов перебігу реакцій, встановленні структур синтезованих речовин, розробці схеми нових реакцій, обговоренні та узагальненні одержаних результатів, написанні публікацій та дисертаційної роботи. Визначення напрямку, поставлення цілей і задач дисертаційної роботи та формулювання висновків проведено спільно з науковим керівником д.х.н., проф. Марковим В.І.

Внесок співавторів спільних публікацій полягає у проведенні окремих експериментів, обговоренні та узагальненні отриманих результатів роботи, підготовці публікацій за результатами проведених досліджень.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі фармації та технології органічних речовин ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», науковий керівник д.х.н., проф. Марков В.І.

Дисертаційна робота Сметаніна Миколи Вікторовича є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

**7. Перелік публікацій за темою дисертації із зазначенням особистого внеску здобувача.**

За результатами досліджень опубліковано 10 наукових праць, у тому числі 3 статті у наукових фахових виданнях (з них одна стаття у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до ОЕСР та/або Європейського Союзу), 7 тез доповідей в збірниках матеріалів конференцій.

1. Smetanin N.V. Functionalization of N-arylmaleimides by  $sp^3$  C–H bonds of hydroacridines (quinolines) / N.V. Smetanin, S.A. Varenichenko, E.V. Zaliznaya, A.V. Mazepa, O.K. Farat, V.I. Markov // *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. — 2020. — №6. p. 165-170.

*Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез цільових продуктів, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів, формулюванні висновків і написанні статті.*

2. Smetanin N.V. In silico prediction and molecular docking studies of biological activity of hydroacridine (quinoline) derivatives / N.V. Smetanin, S.V. Tokarieva, S.A. Varenichenko, O.K. Farat, V.I. Markov // *Ukrainian Chemistry Journal*. – 2021. – №5. Vol 87. P.38-52.

*Особистий внесок автора: синтез частини цільових продуктів, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження, формулюванні висновків і написанні статті.*

3. Smetanin N.V. Novel rearrangement of substituted spiroimidazolidinones into quinoline derivatives via Vilsmeier-Haack reagent / O.K. Farat, N.V. Smetanin, S.A. Varenichenko, M.B. Kaidash, E.V. Zaloznaya, V.I. Markov // Tetrahedron Letters. – 2021. – Vol 85. P. 153464.

*Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження та написанні статті.*

4. Сметанін М.В. Функціоналізація N-арилмалеїмідами за  $sp^3$  C-H зв'язком гідроакридинів / М.В. Сметанін, С.А. Варениченко, К.В. Залізна, О.К. Фарат, В.І. Марков // Тези допов. XXI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 20-22 травня 2020 р.) – Київ, 2020. – С.182

*Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез більшості вихідних сполук і цільових продуктів, участь в інтерпретації спектральних даних і написанні тез.*

5. Сметанін М.В. Молекулярний докінг біологічної активності похідних гідроакридинів (хінолінів) / М.В. Сметанін, С.В. Токарева, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Хімічні проблеми сьогодення: тези допов. IV Міжнародна (XIV Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених (Вінниця, 23-25 березня 2021 р.) – Вінниця, 2021. – С.85

*Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез більшої частини сполук, участь в написанні тез.*

6. Сметанін М.В. Синтез та прогнозування *in silico* біологічної активності похідних гідроакридинів (хінолінів) / М.В. Сметанін, С.В. Токарева, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Тези допов. V Всеукраїнська наукова конференція «актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи» (Житомир, 15 квітня 2021) – Житомир, 2021. – С.296

*Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез більшої частини сполук, участь в ідентифікації синтезованих сполук, обговоренні результатів дослідження та написання тез.*

7. Сметанін М.В. Новий метод синтезу (3S/4R)-3-[(3R/4S)-9-хлоракридин(хінолін)-4-іл]-1-(N-арил)піролідін-2,5-діонів / М.В. Сметанін, С.А. Варениченко, К.В. Залізна, О.К. Фарат, В.І. Марков // Тези допов. XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 19-21 травня 2021) – Київ, 2021. – С.123

*Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, участь у виконанні частини експериментального матеріалу, встановленні оптимальних умов для перебігу реакцій,*

*ідентифікації отриманих сполук, обговоренні результатів дослідження і написання тез.*

8. Сметанін М.В. Синтез нових похідних сукцинімідів функціоналізацією 9-хлоракридинів по  $sp^3$  C-H зв'язку N-арилмалеїмідами / М.В. Сметанін, С.А. Варениченко, К.В. Залізна, О.К. Фарат, В.І. Марков // Тези допов. І Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології» (Луцьк, 12-14 травня 2021 р.) – Луцьк, 2021. – С.92-93

*Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез вихідних сполук і цільових продуктів, участь в ідентифікації синтезованих сполук, обговоренні результатів дослідження, написання тез.*

9. Сметанін М.В. Синтез та молекулярне моделювання похідних гідроакридинів(хінолінів) в якості інгібіторів ацетилхолінестерази та бутилхолінестерази / М.В. Сметанін, С.В. Токарева, С.А. Варениченко, О.К. Фарат, В.І. Марков // Тези допов. Міжнародна науково-практична дистанційна конференція, присвячена 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 16 квітня 2021 р.) – Харків, 2021. – С.175- 176

*Особистий внесок автора: участь у проведенні молекулярного докінгу, синтез частини досліджуваних сполук, обговоренні результатів дослідження, формулюванні висновків, написання тез.*

10. Сметанін М.В. Безпрецедентні перегрупування гемінальних оксазагетероциклічних систем / О.К. Фарат, М.В. Сметанін, С.А. Варениченко, К.В. Залізна, В.І. Марков // Тези допов. Всеукраїнська конференція наукових дослідників. Секція: Всеукраїнський симпозиум з органічної та медичної хімії, присвячений 80-річчю проф. Валерія Дмитровича Орлова (Львів, 19-25 вересня 2021 р.) – Львів, 2021. – С.26

*Особистий внесок автора: синтез частини цільових продуктів, участь в дослідженні спектральних характеристик отриманих сполук, обговоренні результатів дослідження, написання тез.*

**ВВАЖАТИ**, що дисертаційна робота Сметаніна Миколи Вікторовича «Синтез та реакції анельованих піридинів», яка подана на здобуття ступеня доктора філософії, за своїм науковим рівнем та практичною цінністю, змістом та оформленням повністю відповідає вимогам пп. 9, 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019 р. №167, та відповідає напрямку наукового дослідження освітньо-наукової програми ДВНЗ УДХТУ зі спеціальності 102 Хімія.

