

ВІДГУК
офіційного опонента — кандидата хімічних наук
Колодяжної Ольги Олегівни
на дисертаційну роботу
РІПЕНКА ВАСИЛЯ ВАСИЛЬОВИЧА
«СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ
БЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАНІВ»

подану на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 10 «Природничі науки»
за спеціальністю 102 «Хімія»

Актуальність теми дисертації. Пошук насичених біоізостерів ароматичних фрагментів є одним із провідних напрямів сучасної медичної хімії: заміна плаского бензенового кільця на тривимірний насичений каркас дозволяє цілеспрямовано керувати ліпофільністю, розчинністю та метаболічною стабільністю біологічно активних молекул. Біцикло[1.1.1]пентан (BCP) серед таких каркасів посідає особливе місце, оскільки геометрично точно відтворює вектори заміщення пара-дизаміщеного бензену. Інтерес до цього фрагмента з боку розробників лікарських засобів підтверджується понад 2300 патентними заявками у базі CAS SciFinder. Водночас між попитом на BCP-будівельні блоки та можливостями їх одержання тривалий час існував суттєвий розрив: описані методи потребували ртутних ламп середнього тиску зі спеціалізованим посудом, коштовних іридієвих фотокаталізаторів або пірофорних ініціаторів, що ускладнювало синтез у практично значущих кількостях. Дисертаційна робота Ріпенка В. В., спрямована на створення масштабованих і технологічно простих методів синтезу функціоналізованих BCP, присвячена розв'язанню саме цієї проблеми, тому її тема є безумовно актуальною.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту. Дисертація Ріпенка Василя Васильовича викладена на 369 сторінках і складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, переліку використаних джерел (206 найменувань) та додатку, що об'єднує механістичні дослідження й експериментальну частину.

Перший розділ — літературний огляд, у якому систематизовано відомості про електронну будову біцикло[1.1.1]пентану та [1.1.1]пропелану, методи генерування пропелану і розкриття його центрального зв'язку, підходи до функціоналізації вузлових та місткового положень каркасу, а також про застосування ВСР-похідних у медичній хімії. Огляд написано логічно і критично; завершують його чітко окреслені прогалини існуючої методології, з яких безпосередньо випливають завдання дослідження.

У **другому розділі** розроблено масштабований синтез біцикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбонової кислоти. Продемонстровано, що вузькосмугове LED-опромінення (365 нм) ефективно замінює ртутні лампи на стадії фотохімічного приєднання діацетилю до [1.1.1]пропелану, а перенесення процесу у проточний фотореактор дозволило одержати 1,0 кг 1,3-діацетил-ВСР за 6 годин із виходом 94 %. Галоформне розщеплення дикетону та масштабування в емальованому реакторі об'ємом 40 л забезпечили одержання 460–480 г дикислоти за одну операцію. На базі дикислоти реалізовано мультиграмовий синтез шести типів синтетично цінних будівельних блоків, зокрема флуорованих похідних, ВСР-амінокислоти та трифлуороборату калію.

У **третьому розділі** запропоновано однореакторний метод галосульфонілювання [1.1.1]пропелану, в якому нестабільні сульфонілгалогеніди генеруються *in situ* з комерційно доступних сульфінатних солей та електрофільних джерел галогену. Метод охоплює арильні, гетероарильні та алкільні сульфінати і забезпечує прямий доступ до понад 50 сульфоніл-ВСР-галогенідів — насичених біоізостерів арилсульфонів; масштабованість методу продемонстровано на прикладі одержання продуктів у кількостях до сотень грамів. На особливу увагу заслуговує поширення методу на фосфоровмісні аналоги: одержання фосфонат-ВСР-броміду в кількості 312 г за одну операцію скоротило маршрут до ключового прекурсора лігандів метаботропних глутаматних рецепторів із шести до трьох стадій. Механістичну частину роботи виконано ретельно: радикальний ланцюговий перебіг обґрунтовано контрольними експериментами, а межі застосовності

радикального механізму та внесок паралельного полярного каналу критично проаналізовано в додатку.

У четвертому розділі розроблено безкatalізаторний фотоініційований метод радикального приєднання алкілйодидів до [1.1.1]пропелану (LED, 365 нм), що характеризується широким субстратним охопленням — понад 80 субстратів, включно з функціоналізованими, гетероциклічними та флуороалкільними похідними. Синтез метил-ВСР-йодиду масштабовано до 855 г за одну операцію. Дивергентна функціоналізація одержаних йодидів через літій-галогенний обмін, радикальні та металокatalізовані перетворення забезпечила 23 типи трансформацій і сумарно понад 300 ВСР-будівельних блоків. Біоізоостерний потенціал продемонстровано фармакологічними дослідженнями ВСР-аналогів бензокаїну (*in vivo*) та буклізину (*in vitro*), для яких показано зниження ліпофільності на 1–2 одиниці logD зі збереженням біологічної активності.

Наукова новизна отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів не викликає сумнівів. Найвагомішими її елементами вважаю такі:

Уперше продемонстровано, що поєднання вузькосмугових LED-джерел світла (365 нм) із проточним режимом дозволяє проводити фотохімічне радикальне приєднання діацетилю до [1.1.1]пропелану в кілограмовому масштабі без використання ртутних ламп і спеціалізованого обладнання.

Встановлено закономірності реакційної здатності сульфонілгалогенідів щодо [1.1.1]пропелану ($S-I > S-Br \gg S-Cl$) і на цій основі розроблено однореакторний метод галосульфонування із сульфінатних солей, що суттєво розширив хімічний простір доступних 1,3-дизаміщених ВСР, включно з фосфоровмісними похідними.

Розроблено безкatalізаторний фотоініційований метод радикального приєднання неактивованих алкілйодидів до [1.1.1]пропелану з широким субстратним охопленням та одержано значну колекцію функціоналізованих ВСР-будівельних блоків, що налічує понад 300 сполук.

Фармакологічними дослідженнями ВСР-аналогів продемонстровано перспективність заміни бензенowego кільця на ВСР-каркас як підходу до модифікації їхніх фізико-хімічних і фармакологічних властивостей.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційного дослідження.

Дослідження виконано на високому експериментальному рівні. Будову та індивідуальність синтезованих сполук доведено комплексом фізико-хімічних методів: спектроскопією ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F та ^{31}P , мас-спектрометрією високої роздільної здатності та рентгеноструктурним аналізом. Механістичні висновки підкріплено експериментами з радикальними пастками, radical clock-зондами та аналізом часових профілів реакцій. Відтворення ключових протоколів на масштабах від грамів до кілограмів додатково засвідчує надійність одержаних результатів. Наукові положення і висновки дисертації є обґрунтованими та достовірними.

Академічна доброчесність.

Порушень академічної доброчесності в тексті дисертації та наукових публікаціях, що висвітлюють її основні результати, не виявлено. Запозичені ідеї та результати супроводжуються коректними посиланнями на джерела; основні результати опубліковано у провідних міжнародних виданнях із незалежним рецензуванням (*Journal of Organic Chemistry*, *Angewandte Chemie International Edition*, *Nature Synthesis*, *French-Ukrainian Journal of Chemistry*).

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.

Дисертаційна робота справляє цілісне позитивне враження: вона поєднує методологічну новизну з високим рівнем експериментального опрацювання, а одержані результати мають вагоме прикладне значення. Робота якісно оформлена і логічно структурована. Водночас під час ознайомлення з текстом виникли окремі зауваження:

1. У висновку 2 (с. 203) вжито термін «фторо-», тоді як в інших частинах роботи, зокрема в цьому ж висновку («флуороалкільних»), послідовно використано номенклатурний варіант «флуор-»; термінологію варто уніфікувати.

2. Використані в роботі скорочення MDCK (с. 109) та PBS (с. 201) відсутні в переліку умовних скорочень.

3. У нумерації ілюстрацій є два пропуски: нумерація рисунків розділу 3 починається з рис. 3.2 (с. 150), а в додатку після схеми Д.8 (с. 246) одразу йде схема Д.10 (с. 249).

4. Окремі ілюстрації ЯМР-спектрів містять англomовні підписи («¹H NMR», «Diethyl ether» тощо); бажано було б уніфікувати підписи графічного матеріалу українською мовою.

Наведені зауваження мають виключно редакційний характер і не впливають на загальну високу оцінку роботи.

Загальний висновок.

Дисертаційне дослідження Ріпенка Василя Васильовича «Синтез та дослідження функціоналізованих біцикло[1.1.1]пентанів» є завершеною і самостійною науковою працею, яка за актуальністю теми, новизною та обґрунтованістю наукових результатів, що мають теоретичне і практичне значення та повноцінно відображені в наукових публікаціях, відповідає вимогам спеціальності 102 — Хімія та «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 від 12 січня 2022 року № 44 (із змінами), а її автор, Ріпенко Василь Васильович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент:

старший науковий співробітник лабораторії 1.1 синтезу фізіологічно активних сполук фосфору Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, кандидат хімічних наук Ольга КОЛОДЯЖНА

