

ВІДГУК
офіційного опонента
на дисертаційну роботу
РІПЕНКА ВАСИЛЯ ВАСИЛЬОВИЧА
«СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ
БІЦИКЛО[1.1.1]ПЕНТАНІВ»

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

Актуальність теми дисертації. Біцикло[1.1.1]пентан (BCP) є перспективним насиченим біоізостером *para*-заміщеного бензену, одного з найпоширеніших структурних фрагментів сучасних лікарських засобів. Заміна ароматичного кільця на BCP-каркас сприяє покращенню фізико-хімічних властивостей молекул, зокрема зниженню ліпофільності, підвищенню водорозчинності та метаболічної стабільності. За останні десятиліття дослідження BCP еволюціонували від фундаментальних аспектів синтезу напружених каркасних систем до їх широкого застосування в молекулярному дизайні. Водночас широке впровадження BCP у медичну хімію стримується дефіцитом доступних будівельних блоків і обмеженою масштабованістю їх синтезу. Незважаючи на значний обсяг досліджень, присвячених використанню BCP у розробці лікарських засобів, актуальною проблемою залишається відсутність практичних, масштабованих і технологічно доступних методів отримання функціоналізованих похідних, здатних забезпечити потреби медичної хімії за обсягом і структурним різноманіттям. Наявні синтетичні підходи часто потребують спеціалізованого обладнання, дорогих каталізаторів або небезпечних реагентів, що обмежує їх промислове впровадження. Тому розробка ефективних, масштабованих і доступних методів синтезу функціоналізованих BCP є важливим напрямом сучасної синтетичної та медичної хімії.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту. Дисертація Ріпенка Василя Васильовича викладена на 185 сторінках і складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, переліку використаних джерел та додатків.

Перший розділ дисертації присвячений огляду літератури, в якому проаналізовано сучасні методи синтезу похідних біцикло[1.1.1]пентану (ВСП) та розглянуто їх застосування в розробленні лікарських засобів. Окремий підрозділ присвячено концепції біоізостеризму як підходу до цілеспрямованої модифікації структурних фрагментів молекул з метою збереження їх біологічної активності та покращення фізико-хімічних характеристик. Ще один підрозділ містить відомості щодо синтезу, будови та реакційної здатності [1.1.1]пропелану як ключового вихідного субстрату для одержання похідних ВСП. У висновках до літературного огляду дисертантом окреслено наявні прогалини в сучасних дослідженнях та визначено перспективні напрями подальшого розвитку цієї галузі. Огляд містить більше 160 посилань, всього в переліку використаних джерел 206 найменувань.

У **другому розділі** розроблено масштабований метод синтезу біцикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбонової кислоти та продемонстровано її ефективне перетворення на ключові ВСП-будівельні блоки. Показано, що вузькосмугове LED-опромінення (365 нм) забезпечує фотохімічне радикальне приєднання діацетилю до [1.1.1]пропелану за кімнатної температури у звичайному скляному посуді без використання ртутних ламп. Переведення процесу в проточний режим дало змогу одержати 1,0 кг 1,3-діацетил-ВСП за 6 годин із виходом 94%, що у 19 разів перевищує раніше досягнутий масштаб, а також підтвердило можливість тривалого зберігання етерних розчинів [1.1.1]пропелану при -30 ± 10 °C. Модифіковане галоформне розщеплення дикетону забезпечило отримання близько 500 г дикуислоти за чотири ітерації, а масштабування процесу в реакторі об'ємом 40 л дозволило одержувати 460–480 г продукту за одну операцію. На основі дикуислоти реалізовано мультиграмовий синтез цінних ВСП-похідних для медичної хімії, зокрема флуоро-ВСП-кислоти та відповідних спиртових і амінних похідних.

У **третьому розділі** розв'язано завдання розроблення прямого одностадійного методу синтезу 1-сульфоніл-3-галоген-ВСП як насичених біоізостерів арилсульфонів, важливих для медичної та агрохімії. Запропоновано підхід, заснований на генерації сульфонілгалогенідів *in situ* із комерційно доступних

сульфінатів і електрофільних джерел галогену, що дозволяє уникнути використання нестабільних реагентів. Встановлено, що попередньо ізольовані сульфонілброміди та сульфоніліодиди реагують із [1.1.1]пропеланом спонтанно за кімнатної температури без опромінення, каталізаторів та ініціаторів. Експериментальні дані узгоджуються з радикальним ланцюговим механізмом, де реакційна здатність визначається міцністю зв'язку S–X ($S-I > S-Br \gg S-Cl$), що пояснює високу ефективність бромідів і йодидів та необхідність жорсткіших умов для хлоридів.

Метод характеризується широким субстратним охопленням: синтезовано понад 50 ВСР-сульфонілгалогенідів з виходами до кількісних, а аналіз взаємозв'язку «структура-реакційна здатність» показав переваги бромопохідних для електронodefіцитних систем. Продемонстровано високу масштабованість процесу. Крім того, показано можливість подальшої селективної функціоналізації обох реакційних центрів фрагмента $RSO_2\text{-BCP-X}$, тоді як спроби С3-літіювання сульфоніл-ВСР-галогенідів призводять до ретрофрагментації каркасу. Цей підхід виявився придатним і для фосфонатних аналогів, що дозволило скоротити синтез ключового прекурсора лігандів mGluR з шести до трьох стадій. Отримані результати доповнюють методологію синтезу несиметричних 1,3-дизаміщених ВСР, розширюючи доступний набір функціоналізованих ВСР-будівельних блоків.

Четвертий розділ: розроблено безкаталізаторний фотоініційований метод радикального приєднання алкілгалогенідів до [1.1.1]пропелану під дією LED-опромінення (365 нм), яке не потребує додаткових реагентів і перебігає за радикальним ланцюговим механізмом із перенесенням атома йоду. Переведення процесу в проточний режим забезпечило масштабування синтезу 1-йодо-3-метил-ВСР до 855 г за одну операцію з виходом 72%, а для більшості субстратів продукти після видалення розчинника мають достатню чистоту для подальших перетворень без додаткового очищення. Метод характеризується найширшим серед відомих аналогів субстратним охопленням: понад 80 алкіліодидів і кілька алкілбромідів були перетворені на відповідні ВСР-галогеніди з виходами 25–92%, причому понад 30 сполук одержано у масштабі 50–855 г. Подальша

дивергентна функціоналізація через літій-галогенний обмін, радикальні крос-сполучення та дистальну модифікацію дозволила реалізувати 23 типи трансформацій і забезпечити доступ до понад 300 ВСР-будівельних блоків. Практичну цінність підходу підтверджено біоізостерною валідацією на прикладі аналогів бензокаїну та буклізину: заміна бензенового кільця на ВСР зберігає біологічну активність і водночас знижує ліпофільність на 1–2 одиниці $\log D$.

Дисертація також містить додатки, в одному із яких зібрано механістичні обґрунтування ключових радикальних перетворень описаних у дисертації, ще один містить експериментальну частину.

Наукова новизна отриманих результатів.

Наукова новизна роботи не викликає сумнівів. Варто відзначити декілька принципових її моментів:

Розроблено та оптимізовано тристадійний метод синтезу ВСР-1,3-дикарбонової кислоти, в якому традиційне опромінення ртутними лампами середнього тиску на стадії фотохімічного приєднання діацетилю до [1.1.1]пропелану замінено на вузькосмугові LED-джерела світла (365 нм). Впровадження проточного режиму для ключової фотохімічної стадії забезпечило масштабування синтезу 1,3-діацетил-ВСР до 1,0 кг за 6 годин безперервної роботи з виходом 94%.

Удосконалено підхід до одержання 3-гідрокси-ВСР-кислоти, насиченого біоізостера 4-гідроксибензойної кислоти, шляхом реалізації семистадійної синтетичної послідовності. Ключовими етапами є RAE-борилування та подальше окиснення зв'язку C–B, що забезпечують ефективне введення гідроксильної функціональності в ВСР-каркас.

Встановлено високу реакційну здатність сульфонілбромідів і сульфонілйодидів у реакціях приєднання до [1.1.1]пропелану за радикальним ланцюговим механізмом. На основі цих закономірностей розроблено одnoreакторний метод галосульфонілювання із застосуванням доступних сульфінатних солей та електрофільних джерел галогену, що забезпечує прямий синтетичний доступ до понад 50 представників класу сульфоніл-ВСР-галогенідів.

Створено універсальний безкatalізаторний метод фотоініційованого радикального приєднання алкілйодидів до [1.1.1]пропелану із використанням LED-опромінення, який охоплює понад 80 різних субстратів. Подальша функціоналізація синтезованих алкіл-BCP-йодидів забезпечила доступ до більш ніж 300 BCP-будівельних блоків, що є найбільшою серією функціоналізованих похідних BCP, отриманою в межах одного дослідження.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційного дослідження

Експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні. Це забезпечено використанням комплексу сучасних синтетичних підходів та фізико-хімічних методів дослідження. Індивідуальність та будова нових сполук надійно доведена та обґрунтована даними хромато-мас-спектрометрії високої роздільної здатності, ЯМР-спектроскопії на ядрах ^1H , ^{13}C . За необхідності додаткового підтвердження запропонованих структур проведено рентгеноструктурні дослідження та двовимірні ЯМР-експерименти. Наукові положення, висновки і рекомендації є повністю обґрунтованими і достовірними.

Академічна доброчесність

Порушень академічної доброчесності у тексті дисертації і наукових публікаціях, які висвітлюють основні результати дослідження, не виявлено. Результати, що представлені у роботі, є новими та опубліковані у провідних наукових виданнях з попередньою незалежною експертизою.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації

Загалом дисертаційна робота справляє позитивне враження та заслуговує на високу оцінку. Автором виконано ґрунтовне експериментальне дослідження, результати якого мають як теоретичне, так і практичне значення. Актуальність обраної тематики, належний рівень обґрунтованості наукових положень і висновків, достовірність та наукова новизна отриманих результатів, а також повнота їх висвітлення у провідних міжнародних наукових виданнях свідчать про високий науково-методичний рівень проведеного дослідження.

Робота відзначається якісним оформленням, логічною структурою та високою культурою викладу матеріалу. Суттєвих зауважень до оформлення не виявлено. Водночас слід зазначити, що для окремих твердих сполук в експериментальній частині не наведено значень температур плавлення. Крім того, наявна неточність у схемі 4.4 на сторінці 188, яка, однак, не впливає на загальну наукову цінність та достовірність представлених результатів.

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, а також з огляду на її новизну та обґрунтованість наукових результатів, що мають теоретичне та практичне значення, і повноцінно відображені в наукових публікаціях, відповідає вимогам спеціальності 102 – Хімія та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії у вищих навчальних закладах (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року № 261 (зі змінами і доповненнями від 03 квітня 2019 року № 283), пунктам 6-9 “Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор Ріпенко Василь Васильович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент:

старший науковий співробітник відділу
хімії фосфорорганічних сполук
Інституту органічної хімії НАН України,
доктор хімічних наук,
старший науковий співробітник



Костянтин Назаренко

