

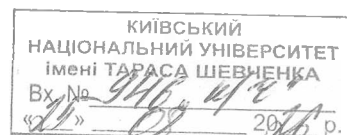
Голові разової спеціалізованої вченої ради
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка,
доктору хімічних наук,
професору кафедри органічної хімії
хімічного факультету
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка
Юліану ВОЛОВЕНКУ

Рецензія

офіційного рецензента – кандидата хімічних наук, доцента
кафедри органічної хімії хімічного факультету
Київського національного університету імені Тараса Шевченка
Гордієнко Ольги Василівни
на дисертаційну роботу Ріпенка Василя Васильовича
на тему: «Синтез та дослідження функціоналізованих
біцикло[1.1.1]пентанів»,
що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 102 – хімія

Актуальність теми дисертації

Останніми десятиліттями розвиток синтетичної органічної хімії характеризується тенденцією до збільшення частки насичених фрагментів у молекулах шляхом заміни відповідних ароматичних структур. Однією з найважливіших таких структурних одиниць є біцикло[1.1.1]пентан (BCP), введення якого сприяє поліпшенню фармакокінетичних характеристик сполук, зокрема їхньої ліпофільності та метаболічної стабільності. Використання біцикло[1.1.1]пентану як біоізостеру *пара*-заміщеного бензену або *трет*-бутильної групи зумовило стрімкий розвиток досліджень, спрямованих на



розробку методів синтезу функціоналізованих похідних цього каркаса як перспективних будівельних блоків для створення нових біологічно активних сполук. У зв'язку з цим актуальність дисертаційної роботи є цілком обґрунтованою. Додатковим підтвердженням її важливості є виконання досліджень у рамках проєкту Європейської дослідницької ради.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках проєкту Європейської дослідницької ради (ERC Consolidator Grant) програми Horizon 2020 «BENOVELTY - Saturated bioisosteres of benzene and their application in drug design» (грантова угода №101000893, 2021–2026).

Мета і задачі роботи

Метою роботи є розробка нових та оптимізація існуючих методів радикального розкриття центрального зв'язку [1.1.1]пропелану для забезпечення практичного масштабованого доступу до структурно різноманітних функціоналізованих біцикло[1.1.1]пентанів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукові положення дисертаційного дослідження є достатньо обґрунтованими, вони базуються на проведених хімічних перетвореннях та ретельному аналізі одержаних експериментальних даних щодо реакційної здатності синтезованих функціоналізованих біцикло[1.1.1]пентанів. Ефективність запропонованих методів синтезу перевірено на численних прикладах за участю подібних за будовою сполук. Висновки, що сформульовані в роботі, підтверджують перспективність використання речовин на основі біцикло[1.1.1]пентану як насичених біоізостерів *пара*-заміщеного бензену та представляють синтетичну цінність для медичної хімії. Їхнє практичне використання підтверджено прикладами включення у структури потенційних лікарських засобів провідними фармацевтичними компаніями.

Структура роботи та аналіз її змісту

Дисертаційна робота викладена на 185 сторінках машинописного тексту, складається з анотацій, вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел (206 найменувань), а також додатків. Робота містить 102 схеми, 41 рисунок та 10 таблиць.

Відмінною рисою роботи є використання [1.1.1]пропелану як ключової вихідної сполуки, який може слугувати перспективним прекурсором функціоналізованих біцикло[1.1.1]пентанів. Тому Літературний огляд (**розділ 1**) дає детальне та глибоке обговорення сучасного стану досліджень щодо ключових каркасів – будови біциклопентану (BCP), синтезу та реакційної здатності [1.1.1]пропелану як прекурсора у синтезі BCP, альтернативні методи побудови BCP, способи функціоналізації вузлових та місткового положень BCP. Важливість цих методів проілюстрована вже наявним практичним значенням та попитом на будівельні блоки на основі BCP як біоізостерів. Висновки з літературного огляду підтверджують актуальність представленого дисертаційного дослідження щодо розробки зручних методів синтезу похідних BCP.

У **другому розділі** показано, як вдосконалено синтез ключової сполуки - біцикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбонової кислоти, - до мультиграмових кількостей. Проміжний 1,3-діацетил-BCP, для якого авторів вдалось розробити умови тривалого зберігання, отримано фотохімічним приєднанням діацетилену до напруженого пропелану за LED-опроміненням (заміною ртутних ламп вузькосмуговими світлодіодами (365 нм) у проточному реакторі.

Подальше галоформне розщеплення дикетону дозволило отримати біцикло[1.1.1]пентан-1,3-дикарбонову кислоту у мультиграмових кількостях, необхідних для подальших перетворень. Селективна заміна на атом фтору відкрила шлях до аміно- та гідроксиметилпохідних BCP, а монометиловий естер кислоти – до NH₂BCP-амінокислоти, яка є міметиком γ -аміномасляної кислоти, та до BCP-трифлуороборату калію як реагента для створення C-C зв'язків через крос-сполучення. Послідовність через монобензиловий естер

кислоти забезпечила зручний короткий доступ до 3-гідрокси-ВСР-кислоти, яка є насиченим біоізомером 4-гідроксибензойної кислоти.

Третій розділ присвячений синтезу та можливостям застосування сульфоніл- та фосфонат-біцикло[1.1.1]пентангалогенідів. Одностадійне йодо- та бромосульфонілювання [1.1.1]пропелану сульфонілгалогенідами, генерованими *in situ* з комерційно доступних сульфінатних солей та джерел галогену, забезпечило доступ до насичених біоізомерів арилсульфонів без інертної атмосфери та металовмісних каталізаторів. Універсальність та масштабованість методу продемонстровано на широкому колі вихідних арил-, гетероарил- та алкілсульфінатів (більше 50 представників). Отримані сульфоніл-ВСР-йодиди здатні до подальшої трансформації: генеруванням ВСР-радикала за зв'язком С–І з наступним приєднанням до Вос-захищеного дегідроаланіну, а також радикального протодейодування. На прикладі метансульфоніл-ВСР-броміду показано, що хемоселективне α -депротонування *n*-бутиллітієм може слугувати загальним методом функціоналізації алкілсульфонів зі збереженням атома галогену. Однак спроба літіювання фенілсульфоніл-ВСР-йодиду *трет*-бутиллітієм з наступною обробкою CO₂ привела до неочікуваної 3-(*трет*-бутил)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбонової кислоти, утворення якої логічно пояснено приєднанням реагенту до генерованого за цих умов пропелану та підтверджено незалежним синтезом.

Прості умови фосфорилування пропелану фосфорилтрибромідом забезпечили ефективний доступ до бром-ВСР-фосфонату, для якого, на відміну від сульфонів, успішна дериватизація через літій-галогенний обмін дала кислоту та амін.

Хоча для алкілгалогенідів типовими є реакції нуклеофільного заміщення та елімінування, за радикальних умов вони можуть слугувати джерелом алкільних радикалів, які приєднуються до сильно напружених каркасних систем, таких як [1.1.1]пропелан, із розкриттям центрального місткового зв'язку. Саме ці найбільші за обсягом дослідження є предметом обговорення **четвертого розділу**, у якому описано фотоініційовану (LED 365 нм) взаємодію

[1.1.1]пропелану з алкільними радикалами, генерованими з алкільйодидів за відсутності каталізаторів у проточному режимі. Це дозволило не лише продемонструвати ефективність синтезу алкіл-ВСР-галогенідів на прикладі більш як 80 різних за структурою алкільйодидів та активованих бромідів, але й масштабувати синтез окремих продуктів до сотень грам. Для певних субстратів більш ефективними стали умови генерування радикалів за участю BEt_3 . Реакцію також було успішно проведено з [3.1.1]пропеланом.

Алкіл-ВСР-йодиди стали зручною платформою для синтезу різноманітних похідних, зокрема, через літій-галогенний обмін отримано кислоти, які можуть бути перетворені на інші функціональні похідні; уведено метилкетонну, гідразидну, сульфонілхлоридну, альдегідну групу та атоми хлору чи бром. Оскільки для відновного дейодування розроблено чотири протоколи, доцільно навести порівняльний висновок щодо їхньої ефективності. Одержані боропінаколати переведено у гідроксипохідні або калій трифлуороборати як реагенти для подальших крос-сполучень. Ефективність цих перетворень було підтверджено на більш ніж достатній кількості прикладів. Фінальним етапом роботи став синтез ВСР-аналогів бензокаїну та буклізіну - двох лікарських засобів із *n*-заміщеним бензеновим кільцем. Дослідження їхньої біологічної активності підтвердило ефективність його біоізостерної заміни на біцикло[1.1.1]пентановий фрагмент.

Експериментальна частина містить механістичні дослідження, опис обладнання, методики синтезу та характеристики одержаних речовин.

Достовірність та наукова новизна одержаних результатів

Достовірність наукових положень дисертаційної роботи **Ріпенка В. В.** не викликає сумнівів, оскільки вони ґрунтуються на ретельному плануванні експеримента, варіюванні та вдосконаленні умов реакцій, аналізі отриманих результатів. Будову ключових сполук доведено комплексом сучасних методів: спектроскопією ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P), мас-спектрометрією високої роздільної здатності, ІЧ-спектроскопією, а для окремих речовин підтверджена результатами рентгеноструктурного аналізу. До вагомих елементів новизни слід

віднести демонстрацію придатності вузькосмугового LED-опромінення (365 нм) для кілограмового фотохімічного синтезу у проточному режимі; встановлення реакційної здатності сульфонілгалогенідів щодо [1.1.1]пропелану з розробкою на цій основі одnoreакторного галосульфонілювання; створення універсального безкatalізаторного методу радикального приєднання алкілйодидів до пропелану та одержання значної колекції ВСП-будівельних блоків (понад 300 сполук); фармакологічну демонстрацію перспективності біоізостерної заміни на аналогах двох лікарських засобів. Запропоновані перетворення, такі як фотохімічні реакції у проточному реакторі, значно спрощують доступ до важливих синтетичних прекурсорів, які знаходять застосування в медичній хімії.

Наукова новизна одержаних результатів підтверджена оприлюдненням у таких провідних фахових виданнях квартиля Q1, як *Nature Synthesis*, *Journal of Organic Chemistry*, *Angewandte Chemie International Edition*.

Академічна доброчесність

Порушень академічної доброчесності в тексті дисертаційної роботи чи в наукових публікаціях, у яких опубліковано її основні результати, не виявлено.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 4 статті у фахових виданнях, які індексуються наукометричними базами даних Scopus/Web of Science, та належать до Q1, та 3 тез доповідей на міжнародних наукових конференціях. Рівень видань і особистий внесок здобувача відповідають вимогам до здобувачів ступеня доктора філософії; зміст публікацій відповідає змісту дисертації.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації

Зміст дисертаційної роботи викладено на високому професійному рівні з детальним обговоренням як результатів експерименту, так і обґрунтуванням виявлених закономірностей. Усі експериментальні частини обговорюються у логічній послідовності та представляють цілісне завершене наукове дослідження. Хімічні перетворення проілюстровані схемами належного

професійного оформлення, що відповідають сучасним уявленням органічної хімії. Рукопис ретельно оформлений.

Експериментальний обсяг роботи – синтез та перетворення функціоналізованих біцикло[1.1.1]пентанів, - проілюстровано численними прикладами синтезованих речовин.

У той же час великий обсяг роботи та необхідність його обговорення, місцями дещо занадто деталізованого, спричинив відповідно великий обсяг тексту рукопису. З іншого боку, можливо, авторові варто розглянути доцільність публікації результатів роботи у вигляді монографії. У літературному огляді також проаналізовано спектральні особливості похідних ВСР, але у самій роботі бракує обговорення спектральних характеристик синтезованих речовин. При першому згадуванні стафанів як продуктів олігомеризації варто було би дати означення та навести відповідні схеми реакцій.

До роботи виникли певні запитання та зауваження.

С. 152. Вихід продукту з 4-сульфонілзаміщеним піразолом суттєво (15%) нижчий порівняно з його 3-ізомером. Якою може бути причина?

Розроблені в роботі методи пов'язані з функціоналізацією вузлових положень С1 та С3 ВСР-каркасу. Чи можуть бути поширені розроблені фотохімічні підходи на функціоналізацію положення С2?

У роботі наявні неточності, такі як:

- непослідовне застосування сучасної української хімічної термінології: «диметоксибензола» та «бензенового»; «флуор» та «фтор»; написання локантів в українських назвах латиною, незначні граматичні похибки.

Перелічені зауваження не мають принципового характеру та не впливають на загальну високу оцінку проведеного дисертаційного дослідження.

Загальний висновок та оцінка дисертації

За результатами ознайомлення з роботою можна зробити висновок, що дисертація **Ріпенка Василя Васильовича** на тему «Синтез та дослідження функціоналізованих біцикло[1.1.1]пентанів» відповідає спеціальності 102 - хімія та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року №261 «Про затвердження Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)» (зі змінами) та вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженому Постановою КМУ від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (із змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ № 341 від 21.03.2022, та із змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ №502 від 19.05.2023), вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40.

З огляду на зазначене, **Ріпенко Василь Васильович** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 - хімія.

Рецензент:

Кандидат хімічних наук, доцент,

доцент кафедри органічної хімії

хімічного факультету

Київського національного університету

імені Тараса Шевченка



ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ

ОКСАНА ЖИЛІНСЬКА

Ольга ГОРДІЄНКО

