

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка,
доктору хімічних наук, доценту,
завідувачу кафедри супрамолекулярної хімії
Інституту високих технологій
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка
Рябухіну Сергію Вікторовичу

РЕЦЕНЗІЯ

*кандидата хімічних наук, старшого дослідника,
доцента кафедри органічної хімії хімічного факультету
Київського національного університету імені Тараса Шевченка
Москвіної Вікторії Сергіївни
на дисертацію Хуторянського Андрія Вікторовича
«Синтез нових похідних 1,2-азолів»,
подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія»*

Загальний обсяг кваліфікаційної наукової праці, що подана на рецензію, складає 136 сторінок та складається із анотації, вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел з 123 найменувань, додатків та містить 34 схеми, 6 рисунків та 8 таблиць.

Актуальність теми дисертації. Всебічне практичне застосування таких гетероциклів як 1,2-азоли обумовлює актуальність представленого

дослідження. Так, наявність 1,2-азольного циклу в структурі лікарських препаратів або засобів захисту рослин дозволяє покращувати фізико-хімічні параметри та ефективність таких засобів.

Вже тривалий час особлива увага науковців приділяється розробці методів синтезу флуоровмісних гетероциклічних сполук, зокрема 1,2-азолів, що має вплив на такі важливі для медичної хімії фізико-хімічні параметри, як розчинність, ліпофільність, полярність, метаболічну стабільність, а також змінювати та/або покращувати хімічні властивості таких сполук. Безумовно, розробка ефективних методів синтезу нових будівельних блоків на основі 1,2-азолів є перспективним як для розвитку синтетичної органічної хімії та створення нових реагентів, так і для потреб медичної хімії та агрохімії, а розробка методик, що дозволяють масштабувати цільові продукти в багатограмівній кількості може позитивно впливати на розвиток промисловості фармацевтичного та агрохімічного секторів, а також наукоємних виробничих компаній, що спеціалізуються на синтезі органічних речовин.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у розробці синтетичних підходів до створення 3-дифлуорометилзаміщених ізоксазолів, 3- та 5-флуорозаміщених ізоксазолів, 3-флуороалкілзаміщених піразолів та 3- та 5-флуороалкілзаміщених 1,2-азолів. Зокрема у дисертації отримано наступні наукові результати:

- вперше синтезовано нові хімічні реагенти – дифлуорометилнітрилоксид та дифлуороацетоксим;

- досліджено взаємодію отриманих реагентів в реакціях [3+2] циклоприєднання з диполярфілами;

- вивчено межі застосування флуоровмісних іонів як 1,3-діелектрофілів в реакціях [3+2] циклоконденсацій з 1,2-*N,N*- та 1,2-*N,O*-вмісними бінуклеофільними реагентами;

– встановлено, що розроблені синтетичні підходи є зручними інструментами для синтезу біоізостерів іботенової кислоти, фунгіциду Флуксапіроксад, аналогів лікарських засобів Мепіпразолу та Ізокарбоксазиду.

У **першому розділі** дисертаційного дослідження наведено огляд літератури, що містить 74 посилання, і в якому описано підходи до синтезу 1,2-азолів, які класифіковані за способом та механізмом утворення гетероциклічної системи. Особливу увагу автор приділив розгляду внутрішньомолекулярним та міжмолекулярним реакціям утворення похідних 1,2-азолів. Також наведені сфери застосування 1,2-азолів.

У **другому розділі** дисертаційного дослідження наведено опис синтезу нового хімічного реагенту – дифлуорометилнітрилоксида, а також 3-дифлуорозаміщених похідних 3,4- і 3,5-дизаміщених ізоксазолів.

У **третьому розділі** дисертаційного дослідження наведено синтетичні підходи до створення ряду 3- та 5-флуороалкілзаміщених ізоксазолів, а також аналогів лікарських засобів.

У **четвертому розділі** дисертаційного дослідження наведено детальний опис методик синтезу всіх сполук (в т.ч. виходи продуктів), що були отримані в представлений роботі. Також в даному розділі наведені фізико-хімічні властивості отриманих речовин, дані спектрів ЯМР та результати рентгеноструктурних досліджень.

Висновки дисертаційної роботи повністю відповідають поставленій меті дослідження та змісту представлених результатів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності результатів, що отримані здобувачем, не викликають сумнівів, оскільки базуються на великому обсязі проведених експериментальних досліджень, виконаних на сучасному рівні з використанням високотехнологічного обладнання.

Повнота викладення наукових результатів в опублікованих працях.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 3 статті в високореєтингових міжнародних виданнях – 2 статті в *Journal of Organic Chemistry* (імпакт фактор журналу – 4.198, кuartиль Q1) та 1 стаття в *European Journal of Organic Chemistry* (імпакт фактор журналу – 3.261, кuartиль Q2), а також 2 тез доповідей на міжнародній та українській наукових конференціях. Зміст наукових праць в повній мірі викладений в тексті дисертаційної роботи; зміст анотації відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

Практичне значення отриманих результатів. Речовини, що отримані в рамках виконання дисертаційної роботи – флуоровмісні похідні 1,2-азолів – є перспективними будівельними блоками для потреб синтетичної органічної хімії, медичної хімії та агрохімії. Також отримані результати є важливими для подальших досліджень фізико-хімічних параметрів речовин, що дозволить в подальшому проводити цілеспрямовану структурну модифікацію сполук та отримувати нові біологічно активні речовини з покращеними властивостями або з більш селективною дією.

Безумовно, отримані результати є практично корисними для фармацевтичної та агрохімічної промисловості та наукоємних підприємств, що спеціалізуються на синтезі органічних речовин, оскільки додатково в роботі розроблені методики синтезу 1,2-азолів, що дозволяють масштабувати синтези та отримувати цільові сполуки у багатограмовій кількості.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли наступні питання та зауваження:

1. В роботі здобувачем розроблено метод синтезу 3,5-дизаміщених ізоксазолів, застосовуючи реакцію [3+2] циклоприсєднання

дифлуорацетоксиму з алкінами різної будови. Чи залежали умови проведення реакції та виходи отриманих продуктів від структури алкіну (електронодефіцитні, неактивовані, електронозбагачені, ароматичні та гетероароматичні)? Якщо залежали, то яким чином?

2. Які характеристичні сигнали в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спостерігались для 3,4- та 3,5-дизаміщених ізоксазолів?

3. Яким чином була доведена будова 3,5-дизаміщених ізоксазолів?

4. Синтез 3-флуороалкіл-заміщених ізоксазолів в умовах каталітичного 1,2-приєднання гідроксиламіну до інонів з подальшою циклізацією супроводжувався утворенням побічних продуктів. Які побічні продукти утворювались (і в яких кількостях), чи вдалось їх виділити в індивідуальному стані та охарактеризувати?

5. В роботі на окремих схемах (наприклад, схема 3.6 тощо) наведені синтетичні послідовності функціоналізації флуоровмісних ізоксазолів. Однак варто кожен синтетичний підхід наводити окремою схемою, що полегшує сприйняття та зосереджує увагу читача саме до наведених в тексті результатів.

6. В представленій дисертаційній роботі крім великого об'єму синтетичних досліджень також проводили визначення протигрибкової активності на двох штаммах грибів – *Fusarium oxysporum* Schltdl. та *Aspergillus ustus*. Однак в експериментальній частині не зазначено опису експерименту, дослідження проводились безпосередньо автором чи у співпраці з іншим колективом?

7. В роботі наявна певна кількість одруківок, наприклад «біоізотери», «ПМР» тощо.

Однак, поставлені питання та зазначені недоліки не впливають на загальне позитивне враження від роботи, яка є завершеним науковим дослідженням та виконана на високому науковому рівні. Представлені в дисертаційній роботі результати важливі для розвитку синтетичної органічної хімії, зокрема в галузі створення нових сполук для потреб медичної хімії та агрохімії.

Представлена дисертаційна робота відповідає вимогам, що передбачені «Порядком присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою № 44 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року, а Хуторянський Андрій Вікторович заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Доцент кафедри органічної хімії
хімічного факультету
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка, к.х.н., ст. досл.

Москвіна Вікторія Сергіївна