

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Геруса Ігоря Івановича «Синтез нових фторомісних біоактивних сполук на основі β -алоксивініл(поліфторалкіл)кетонів», представлена на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

1. Актуальність теми дослідження.

Основною метою роботи була розробка методів отримання β -алоксивініл(поліфторалкіл)кетонів, ґрутовне дослідження їх будови і хімічних властивостей, і на основі отриманих знань здійснення синтезів біологічно активних сполук – аналогів відомих природних сполук або таких, що використовуються як лікарські засоби чи інсектициди. Поставлена мета була успішно досягнута і було показано, що β -алоксивініл(поліфторалкіл)кетони є зручними, практичними реагентами, використання яких відкриває ефективні шляхи отримання фторомісних біологічно активних сполук. З огляду на те, що наразі більш як 25% відомих лікарських засобів і інших біологічно активних сполук, що використовуються в народному господарстві містять фтор, актуальність теми дисертаційної роботи Геруса І.І. сумнівів не викликає.

2. Ступінь обґрутованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Аналіз дисертаційної роботи дозволяє впевнитися, що її висновки мають достатній ступінь обґрутованості та достовірності.

По-перше, сполуки, що досліджувалися, були ретельно очищені та охарактеризовані низкою сучасних методів дослідження – мультиядерної спектроскопії ЯМР, мас-спектрометрії, УФ, ІЧ-спектроскопії, елементного аналізу. Ці методи дозволяли однозначно підтвердити склад і будову нових хімічних сполук. В особливо важливих випадках, зокрема, для доказу будови сполук, отриманих за відкритою автором електроциклічною реакцією, для доказу будови синтезованих сполук використовувався метод рентгеноструктурного аналізу, а також спеціалізовані методики ЯМР – одно- та двовимірні експерименти.

По-друге, аналіз експериментальних та спектроскопічних даних був проведений достатньо ретельно та методологічно коректно. Наприклад,

висновки про стереоконфігурацію подвійних зв'язків у вихідних β -алкоксивініл(поліфтторалкіл)кетонах було зроблено на основі ретельного аналізу значень констант спін-спінової взаємодії H-H та H-F, їх порівняння з літературними даними для аналогічних сполук.

3. Наукова новизна одержаних результатів.

Численні описані в роботі β -алкоксивініл(поліфтторалкіл)кетони, β -аміновініл(поліфтторалкіл)кетони, амінокислоти, фосфонати, сульфонаміди та ціла низка фторовмісних гетероцикліческих сполук були отримані автором вперше. Відповідно, методики синтезу цих сполук є новими чи суттєво оновленими, причому у своїй більшості вони є практичними і ефективними. Ці досягнення, на мою думку, є визначним новим вкладом в фундаментальні знання про реакційну здатність досліджених сполук та практику органічного синтезу. Виявлено нові, цікаві з практичної точки зору властивості деяких отриманих сполук – потенційних інсектицидів та лікарських засобів. Новизну результатів роботи підтверджує також і те, що Герус І.І. є співавтором двох міжнародних патентів та двох патентів України на корисну модель, адже запатентовані результати проходили незалежну експертизу, де оцінювалася новизна винаходів авторів.

4. Повнота викладу наукових положень, висновків, рекомендацій в опублікованих працях.

Отримані автором фундаментальні та практичні результати викладено у 43 статтях у наукових фахових виданнях. З них 17 статей, що висвітлюють основний зміст дисертації було опубліковано у наукових виданнях, що відносяться до квартилів Q1 та Q2. Це є значним досягненням, що відображає високу якість роботи. Результати роботи доповідались також на українських та міжнародних наукових конференціях, що відображені у 38 тезах доповідей. Опубліковані праці наведено в роботі, і їх аналіз дозволяє зробити висновок про те, що вони повністю відображають основні положення і висновки дисертаційної роботи.

5. Зміст дисертації і відповідність встановленим вимогам.

Дисертація Геруса І.І. викладена на 340 сторінках і складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, переліку публікацій. У першому розділі висвітлено дизайн структури і розробка нових підходів для синтезу β -алкоксивініл(поліфтторалкіл)кетонів. Другий розділ присвячено дослідженням фізико-хіміческих властивостей синтезованих β -

алкоксивініл(поліфторалкіл)кетонів. У третьому розділі розглянуто підходи до синтезу нових фторованих гетероциклічних сполук з використанням β -алкоксивініл(поліфторалкіл)кетонів. Четвертий розділ присвячено синтезу нових фторованих біологічно активних сполук з використанням β -алкоксивініл(поліфторалкіл)кетонів та результатам біологічних тестів деяких синтезованих сполук. Наведені також анотації українською та англійською мовами, список публікацій здобувача, перелік умовних скорочень. У вступі обґрутовано актуальність теми роботи, визначені її мета, наукова новизна і практична значимість.

Робота написана гарною українською мовою, майже не містить описок та неточностей. Усі формальні вимоги та рекомендації щодо оформлення докторських дисертацій витримано.

Автореферат достатньо повно відображає зміст дисертації та її висновки. У авторефераті в повній мірі розкрито основні результати, що отримано в процесі досліджень, ступінь новизни розробок, висновки та рекомендації роботи. У представлений роботі не використано результатів досліджень, викладених у кандидатській дисертації Геруса І.І.

6. Наукова та практична цінність отриманих результатів.

Дана робота є логічною послідовністю експериментальних досліджень, спрямованих на розширення синтетичних можливостей фторорганічної хімії та пошук нових фторовмісних біологічно активних сполук, насамперед для потреб біоорганічної та медичної хімії. Наукова цінність роботи полягає у тому, що автором було вдосконалено способи отримання β -алкоксивініл(поліфторалкіл)кетонів та систематично вивчено їх реакційну здатність. У свою чергу, отримані знання відкрили шлях до синтезу численних фторовмісних сполук, практична цінність яких як біологічно активних речовин для потреб медицини та сільського господарства була наочно продемонстрована серією первинних біологічних тестувань. Отже, дисертаційна робота Геруса І.І. охоплює всі етапи, важливі для майбутнього практичного використання сполук, починаючи з синтезу вихідних будівельних блоків і закінчуєчи біологічним скринінгом цільових речовин. Можна без сумніву стверджувати, що результатом роботи є новий синтетичний метод, який використовує дешеві вихідні сполуки і відкриває шлях до практично цінних фторовмісних кандидатів на лікарські засоби чи інсектициди.

Звертає на себе увагу також ретельність підбору умов проведення описаних у роботі реакцій. Оптимізація умов дозволила авторові досягти високих виходів та регіоселективності у синтезах цільових сполук. Успішними були також роботи з розробки методів синтезу індивідуальних енантіомерів хіральних біологічно активних сполук.

Значним досягненням даної роботи, безсумнівно, є реалізація ідеї використання β -етоксивініл(поліфтoralкіл)кетону як реагенту в пептидному синтезі для захисту аміногрупи. Переконливо продемонстровано переваги такого захисту.

Справжньою «родзинкою» роботи є, на мою думку, відкриття нової внутрішньомолекулярної електроциклічної реакції з утворенням ди- та монофторометиленомісних циклопентенонів при дії трьох еквівалентів діалкіламінів на циклічні β -алкоксивініл(поліфтoralкіл)кетони з фторовмісними хлоро- або бромоацетильними групами та діоксолановим фрагментом. Те, що дана реакція є саме електроциклічним перетворенням, досліджено методами теоретичних розрахунків на досить високому рівні теорії. Механізм, запропонований автором пояснює результати експериментів. А синтезовані сполуки – похідні циклопентенону – є надзвичайно привабливими для біоорганічної хімії з точки зору їх подальшого перетворення у фторовмісні біологічно активні сполуки.

Запропоновані у роботі синтези фторовмісних аналогів відомих природних амінокислот ГАМК та орнітину є простими та елегантними, дозволяють отримати ряд однотипних похідних, що важливо для досліджень залежностей структура-активність на різних біологічних мішенях. Попередні результати таких досліджень, наведені в роботі, яскраво демонструють перевагу синтетичних підходів, запропонованих у роботі.

7. Дискусійні питання та зауваження щодо дисертації.

Детальний аналіз дисертаційної роботи дозволяє виявити деякі неточності, пов’язані насамперед з некоректним, як на мій погляд, використанням наукових термінів. Зокрема, декілька важливих частин роботи названі автором як «дизайн» (наприклад «Дизайн вінілових етерів» - розділ 1.2.2 автореферату), однак у тексті йдеться про розробку синтетичних методів, які дозволяють розширити структурне різноманіття основних об’єктів дослідження. Термін «дизайн» зазвичай

використовується для опису процесу конструювання цільових сполук, планування їх оптимальної будови, виходячи з завдань досліджень, практичних цілей чи певних обмежень. Тому відповідні розділи слід було назвати, наприклад, «Структурна варіація об'єктів досліджень». Інший термін, «синтон», також використовується автором не зовсім коректно. Загальноприйнятым є використання такого терміну для уявних структур, отриманих при роз'єднання хімічних зв'язків в процесі ретросинтетичного аналізу. В дисертації Геруса І.І. цей термін використано для реальних хімічних сполук – синтетичних еквівалентів синтонів. Неочевидним для мене було також використання терміну «ауксілар» (калька з англійської терміну «auxiliar»).

Викладені вище зауваження носять дискусійний характер, не торкаються суті наукових положень і висновків роботи і в цілому несуттєво впливають на високий науковий рівень дисертаційного дослідження Геруса І.І.

Загальний висновок.

Подана до захисту робота є завершеним науковим дослідженням. Дисертація містить чітко сформульовані наукову новизну, має практичне і теоретичне значення, окреслює новий науковий напрямок у галузі біоорганічної хімії. За обсягом отриманих результатів та глибиною отриманих висновків вона повністю відповідає вимогампп. 9, 10, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою КМ № 567 від 24.07.2013 р., із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., № 943 від 20.11.2019 р., № 607 від 15.11.2020 р. до дисертацій, що висуваються на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук, а її автор, Герус Ігор Іванович заслуговує на присудження йому наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент –

Директор Інституту високих технологій
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка,
д. х. н., проф.

Комаров I.B.

