

Голові разової спеціалізованої вченої  
ради в Інституті біоорганічної хімії та  
нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України,  
доктору хімічних наук  
Смолюю Олегу Борисовичу

## ВІДГУК

**офіційного опонента – доктора хімічних наук, професора,  
завідувача відділу хімії елементоорганічних сполук  
Інституту органічної хімії НАН України  
Ониська Петра Петровича  
на дисертацію Присяжнюка Дмитра Вячеславовича  
«Ферментативне одержання хіральных п'ятичленних циклоалканолів та їх  
гетероциклічних аналогів»,  
подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду  
в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України на  
здобуття наукового ступеня доктора філософії  
у галузі знань 10 – Природничі науки  
за спеціальністю 102 – Хімія**

### **Загальні дані про структуру роботи.**

Дисертаційна робота викладена на 266 сторінках і складається зі вступу, літературного огляду, трьох розділів обговорення власних результатів, експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел, що включає 180 найменувань. Робота включає анотацію, містить 12 таблиць, 40 рисунків та 2 додатки: (1) копії спектрів ЯМР<sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F, <sup>13</sup>C та мас-спектрів синтезованих сполук; результати визначення оптичної чистоти синтезованих хіральных сполук методом Мошера та ВЕРХ; (2) список публікацій за темою дисертації.

### **Актуальність обраної теми дисертації.**

Створення ефективних підходів до енантіомерно чистих хіральных сполук є одним із найдинамічніших напрямів сучасної синтетичної та біомедичної хімії, що пов'язано в першу чергу з сучасними вимогами при реєстрації нових медпрепаратів, що містять стереогенний центр. З іншого боку, ферменти є найефективнішими каталізаторами, створеними природою. Об'єкти дослідження дисертації, зокрема похідні циклопентанолів, інданолів, піролідіндіолів, тетрагідрофурандіолів є біорелевантними сполуками та можуть слугувати перспективними хіральними будівельними блоками в спрямованому синтезі

біологічно активних сполук із визначеною конфігурацією стереогенного центру. В цьому аспекті дисертаційна робота Присяжнюка Д.В., присвячена розробці методів одержання оптично активних п'ятичленних аліциклічних та гетероциклічних сполук, декорованих гідроксильними групами, атомами галогенів та деякими іншими замісниками, методами ферментативної дерацемізації є безумовно актуальною та практично важливою проблемою.

Не викликає сумніву і новизна отриманих результатів. З використанням біокаталітичних методів та комерційно доступних ліпаз Присяжнюком Д.В. розроблено зручні підходи до енантімерних та діастереомерних циклічних діолів, флуороциклопентанолів, флуороциклопентанамінів, 4-флуоропіролідін-3-олів, 4-флуоропіролідін-3-амінів, 2-бром-2,3-дигідро-1*H*-інден-1-олів, 2-бром-2,3-дигідро-1*H*-індан-1-олів, досліджено вплив розчинника, температури, стеричних факторів, співвідношення субстрат/каталізатор та природи замісників на перебіг процесів, підібрані ферменти, прийнятні для дерацемізації та оптимізовано умови каталітичних процесів. Комплексне використання фізико-хімічних та кореляційних методів дозволило надійно встановити абсолютну конфігурацію стереогенних центрів одержаних сполук.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Робота виконувалася в рамках бюджетних наукових тем Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України “2.1.10.28-18. Розробка методів асиметричного синтезу сполук з потенційною біологічною активністю” (2017-2021 рр., № держреєстрації 0118U003121), “ЦПФД 1-17. Синтези азотистих гетероциклів і фосфоорганічних сполук та дослідження їх біологічної активності. Синтези нових потенційно біоактивних фосфорорганічних сполук.” (2017-2021 рр., № держреєстрації 0117U000096). Грант НАН України дослідницькою групою молодих вчених НАН України «Ферментативна дерацемізація і синтез хіральных потенційно біоактивних сполук» (2021-2022 рр. № держ. реєстрації 0121U110488).

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

Мета і задачі дослідження сформульовані вірно, матеріали розділів викладено у відповідності з метою та сформульованими задачами.

Для виконання задач та досягнення мети використані сучасні методи органічного синтезу, спектроскопія ЯМР, хроматографія (в тому числі із хіральною колонкою), хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз, поляриметрична, хімічна та фізико-хімічна кореляція. Комплексне застосування даних методів дозволяє вирішити задачі дослідження та отримати достовірні результати, на яких базуються зроблені висновки стосовно будови та стереохімії одержаних сполук.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.**

Основні результати дисертаційної роботи викладені у 5 наукових статтях у високореєтингових міжнародних та українських фахових журналах та 6 тезах доповідей наукових конференцій.

**Загальна оцінка роботи.**

Перш за все хочеться відзначити літературний огляд, присвячений методам синтезу хіральних п'ятичленних циклоалканолів. Автор наводить критичний аналіз біокаталітичних та класичних методів синтезу вторинних спиртів. Огляд демонструє значний інтерес до хіральних сполук такого типу, обмежень та недоліків існуючих підходів до їх синтезу та перспективності методів, що базуються на використанні ензимів.

Другий розділ присвячено ферментативній дерацемізації циклоалканолів, а третій дерацемізації похідних 2,3-дигідро-1*H*-інденолів. Розроблено ефективні методи синтезу хіральних флуороциклопентанолів, флуороциклопентанамінів, 3-гідрокси- та 3-аміно 4-флуоропіролідинів, транс-циклопентан-1,2-діолів, транс-піролідин-3,4-діолів, *транс*-тетрагідрофуран-3,4-діолів, галоген заміщених 2,3-дигідро-1*H*-інденолів та 2,3-дигідро-1*H*-інденолів. Автором виявлено вплив замісників, просторових ефектів, розчинника, температури, типу біокаталізатора ліпази на хімічні стереохімічні результати, оптимізовано умови синтезу та надійно встановлено абсолютну конфігурацію стереогенних центрів. Сполуки такого типу є перспективними будівельними блоками для біомедичних досліджень, тому

створення зручних та ефективних підходів до їх синтезу в енантімерно та діастеремерно чистій формі та встановлення абсолютної конфігурації є безумовно значним здобутком дисертації.

Окремої уваги заслуговує представлений у четвертому розділі ретельний стереохімічний аналіз одержаних сполук та комплексний підхід до надійного встановлення їх абсолютної конфігурації та енантімерного або діастеремерного співвідношення. Окрім класичного методу рентгеноструктурного аналізу, дисертантом запропоновані простіші способи, які базуються на кореляції хроматографічних характеристик (час утримання) із абсолютною конфігурацією, дериватиційних підходів (метод Мошера), а також з використанням правила Казлаускаса. Ці знахідки є безумовно корисними, оскільки відкривають шлях до простої рутинної оцінки абсолютної конфігурації для певних структур.

#### **Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.**

Загалом високо оцінюючи дисертаційну роботу Присяжнюка Д.В. варто зазначити окремі побажання та дискусійні питання:

1. В тексті дисертації, а також у висновках (№7) автор стверджує, що «комбіноване використання ферментативного аналізу, правил Казлаускаса та хіральної ВЕРХ підвищує точність визначення абсолютних конфігурацій». Термін «точність визначення» можна застосувати до характеристик, які мають кількісний характер. Абсолютна конфігурація може бути (R) або (S), тобто в цьому випадку можна говорити не про *точність*, а *правильність* визначення абсолютних конфігурацій.
2. В дисертації автор наводить структури цис- та транс-рацемічних сполук із використанням хвилястих ліній відповідних зв'язків. В результаті цис- і транс-ізомери зображені однаковими структурами (наприклад на схемі 2.3 цис- і транс-ізомери представлені ідентичними структурами). У таких сполуках доцільно зображати відповідні зв'язки прямокутниками, які рекомендовані правилами IUPAC і дозволяють наглядно розрізняти рацемічні цис- та транс-ізомери.
3. В тексті дисертації наявні описки, граматичні недоречності, русизми: в списку скорочень «фенілукусна» замість «фенілоцтова», “catalist” замість “catalyst”; масс-спектр замість мас-спектр; с. 67 «природніх» замість «природних»; с 70

«хлорангидрида»; с85 «проаналізували»; с 70 «Раніше ми також займалися вивченням цього в нашій лабораторії і згадується в дисертації А. Колодяжної» і т.п.)

Вказані зауваження є суто технічними, або носять характер побажань. Вони не зачіпають суті роботи, її принципів положень та висновків і не впливають на її цінність.

### **Загальний висновок та оцінка дисертації.**

Актуальність обраної теми досліджень, обґрунтованість наукових положень та висновків і запропонованих автором рекомендацій, сформульованих у дисертації, достовірність та наукова новизна одержаних результатів, повнота їх викладу в опублікованих працях свідчать про наукову самостійність автора, високий рівень підготовленості дослідження.

Одержані автором результати забезпечують вирішення актуального наукового завдання в галузі 10 Природничі науки.

Дисертаційна робота **Присяжнюка Дмитра Вячеславовича** на тему «*Ферментативне одержання хіральных п'ятичленних циклоалканолів та їх гетероциклічних аналогів*» відповідає спеціальності 102 – Хімія та вимогам 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 № 44 від 12 січня 2022, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія.

Завідувач відділу хімії елементоорганічних сполук  
Інституту органічної хімії НАН України,  
доктор хімічних наук, професор

Петро ОНИСЬКО

