

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Інституту органічної хімії НАН України
доктору хімічних наук, старшому
досліднику
Андрію КУЛІНІЧУ

ВІДГУК

*офіційного опонента Фрасинюка Михайла Сергійовича
на дисертаційну роботу Головача Сергія Михайловича
«Синтез та фізико-хімічні особливості функціоналізованих гем-
дифлуороциклоалканів»,
поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 102 «Хімія»*

Актуальність вибраної теми

Органічні сполуки флуору відіграють важливу роль у розробці біоактивних речовин, знаходять використання в сільському господарстві та багатьох інших галузях. Варто зазначити, введення атомів флуору та флуоровмісних функціональних груп у біологічно активні сполуки є перспективною стратегією медичної хімії для раціонального надання деяких спеціальних властивостей таких як підвищення терапевтичної ефективності, посилення біологічної дії, метаболічної стабільності, зв'язування або інших бажаних змін фізичних властивостей. Так, біля 20% впроваджених за останні роки фармацевтичних препаратів містять у своєму складі атом флуору. Однак введення функціональної групи, що містить флуор, у конкретне положення активної сполуки часто є непростим завданням і зазвичай вимагає складних синтетичних методів.

Завдяки зниженій конформаційній гнучкості циклоалканових каркасів, моно-, ди- та поліфлуорозаміщені циклоалкани є перспективними сполуками, придатними для фіксації просторової орієнтації дипольних моментів як флуорованого фрагменту, так і додаткових функціональних груп.

З огляду на вищесказане, представлена дисертаційна робота Головача Сергія Михайловича, яка спрямована на розробку препаративних методів синтезу будівельних блоків на основі гемінального дифлуороциклогептану, дослідження фізико-хімічних властивостей *гем*-дифлуороциклоалканів, а також розробку підходів до введення *гем*-дифлуороциклоалкільних замісників у молекули гетероциклічних сполук, виглядає надзвичайно перспективним та сучасним дослідженням.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту.

Дисертаційна робота Головача Сергія Михайловича виконана на 166 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 142 сторінки), включає анотацію, вступ, 6 розділів, загальні висновки, список використаних джерел (250 найменувань). Робота ілюстрована 35 рисунками та 7 таблицями.

У **першому розділі** дисертації автор наводить аналіз сучасного стану досліджень, спрямованих на розробку методів отримання будівельних блоків на основі гемінального дифлуороциклогептану, дослідження фізико-хімічних властивостей *гем*-дифлуороциклоалканів, а також розробку підходів введення *гем*-дифлуороциклоалкільних замісників у молекули гетероциклічних сполук. Слід зазначити, що на цьому етапі автором проведено детальний аналіз вихідних сполук та умов, які застосовувалися у попередніх дослідженнях та на їх основі окреслено існуючі прогалини та напрямки подальших досліджень у області синтетичної хімії *гем*-дифлуороциклоалканів.

Другий розділ включає розробку зручних шляхів одержання мультиграмових кількостей усіх ізомерних β -, γ - та δ -функціоналізованих *гем*-дифлуороциклогептанових будівельних блоків – кетонів, амінів та карбонових кислот, які є надзвичайно цінними сполуками для розробки медичних препаратів з прогнозованими фізико-хімічними властивостями.

У **третьому розділі** автором наведено попередню систематичну оцінку впливу флуорування на ключові параметри сполук *in vitro*, такі як кислотно-основні властивості, ліпофільність, розчинність у воді та метаболічну

стабільність як у межах гомологічних серій функціоналізованих *гем*-дифлуорованих C₃–C₇ циклоalkanів, так і їх відповідних нефлуорованих та ациклічних аналогів. Автором виявлено, що вплив *гем*-дифлуорування на кислотність/основність досліджуваних сполук визначається здебільшого індуктивним ефектом атома флуору (відносного положення фрагмента CF₂ щодо функціональної групи), проте зміни ліпофільності підлягали більш складним закономірностям і залежали не тільки від місця флуорування, але також від розміру кільця і навіть природи самої функціональної групи.

У **четвертому розділі** описано реалізацію стратегії «видалення нітрогену» за Левінім для двоетапного паралельного синтезу, що включає відновне амінування (гетеро)ароматичних альдегідів первинними (гет)арилметиламінами з наступним видаленням нітрогену дією аномерного аміду без виділення проміжних вторинних амінів, що є простим і надійним протоколом, сумісним із доступним робочим процесом промислового паралельного синтезу. У розділі також вивчено відновне амінування – «видалення нітрогену» для введення *гем*-дифлуорованих циклоалкільних замісників у гетероциклічні системи в умовах паралельного синтезу, що дозволило одержати продукти, що містять ці фрагменти, розділені алфциклічним лінкером.

У **п'ятому розділі** описано дослідження реакційної здатності флуорованих будівельних блоків у реакції Мініші, що є багатообіцяючим альтернативним підходом до селективної модифікації складних органічних молекул на пізніх стадіях синтезу. Незважаючи на численні переваги, цей метод показав кілька недоліків, включаючи низьку регіоселективність та помірні виходи у більшості наведених прикладів.

У **шостому розділі** наведено методики експериментальних досліджень, фізико-хімічні та спектральні характеристики одержаних сполук. Це додатково доводить достовірність та надійність положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Наукова новизна роботи не викликає сумнівів. Хотів би відзначити декілька принципових її моментів.

- Розроблено синтетичні підходи до мультиграмового синтезу β -, γ - та δ -функціоналізованих *гем*-дифлуороциклогептанових будівельних блоків та проведено оцінку впливу *гем*-флуорування на ключові параметри молекул *in vitro*. Встановлено, що *гем*-дифлуоровані аналоги мають кращу розчинність у воді, а також не меншу, а іноді навіть вищу метаболічну стабільність, в порівнянні з нефлуорованими аналогами.
- Показано ефективність застосування послідовності реакцій відновне амінування – «видалення нітрогену» за Левінім для введення *гем*-дифлуорованих циклоалкільних замісників у гетероциклічні системи в умовах паралельного синтезу.
- Показано, що реакція типу Мініші є перспективним підходом для введення *гем*-дифлуоровмісних циклоалкільних замісників у гетероциклічні фрагменти складних органічних молекул на пізніх стадіях синтезу для селективної модифікації.

Ступінь обґрунтованості наукових результатів та положень

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 елементного аналізу, методами хроматомас-спектрометрії, ^1H , ^{13}C та ^{19}F ЯМР спектроскопії. Наукові положення, висновки і рекомендації, пояснення шляхів перебігу досліджуваних реакцій та впливу різноманітних факторів на їх направленість є повністю обґрунтованими і достовірними. Висновки за окремими розділами та загальні висновки є науково обґрунтованими, викладені чітко і коректно. Наведені на схемах та рисунках хімічні перетворення є коректними та достовірними.

Академічна доброчесність. Порушень принципів академічної доброчесності у тексті дисертаційної роботи Головача Сергія Михайловича, а

також наукових публікаціях на основі яких написана ця дисертаційна робота, не виявлено.

Практична цінність роботи. Розроблено ефективні підходи для одержання ізомерних β -, γ - та δ -CF₂-вмісних циклогептанонів, циклогептанамінів та циклогептанкарбонових кислот). Розроблено ефективний підхід для введення *гем*-дифлуорованих циклоалкільних замісників у гетероциклічні системи в умовах паралельного синтезу за допомогою послідовності реакцій відновного амінування – «видалення нітрогену» за Левінім. Результати оцінки впливу *гем*-дифлуорування на фізико-хімічні характеристики ряду циклоalkanів можуть бути корисними для цілеспрямованого конструювання біологічно активних молекул шляхом структурних модифікацій за допомогою *гем*-дифлуорованих циклоалкільних замісників.

Зауваження та загальна оцінка роботи. Характеризуючи дисертаційну роботу в цілому, необхідно зазначити, що вона викликає позитивну оцінку – автором виконано об'ємне експериментальне дослідження, яке має теоретичну та практичну цінність. Актуальність обраної теми, обґрунтованість наукових положень та висновків, достовірність та наукова новизна одержаних результатів, повнота їх викладу в опублікованих провідних міжнародних журналах свідчать про високий науковий рівень дослідження. Проте, існують деякі несуттєві недоліки та зауваження, які стосуються оформлення дисертації:

- На деяких схемах (стор. 58 – 62) структури кінцевих сполук повністю або частково зафарбовано, що дещо знижує наглядність матеріалу.
- Не зовсім вдалим є використання терміну «радикальне перегрупування» на стор. 59.
- Незрозумілою залишається необхідність різного типу нумерації сполук в різних розділах, адже дисертація є цілісною роботою.

Зазначені вище зауваження не торкаються суті дисертаційної роботи та не знижують її цінність та достовірність.

Висновок про відповідність дисертації умовам положення. За результатами аналізу дисертаційної роботи **Головача Сергія Михайловича** на тему *“Синтез та фізико-хімічні особливості функціоналізованих гем-дифлуороциклоалканів”*, наукових публікацій, в яких висвітлені основні її положення, можна зробити висновок, що за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона повністю відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (з наступними змінами) та «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 року зі змінами від 8 травня 2024 р., а її автор **Головач Сергій Михайлович** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент:

старший науковий співробітник відділу
хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних
основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії
ім. В. П. Кухаря НАН України,
доктор хімічних наук,
старший науковий співробітник

 Михайло ФРАСИНЮК

