

В І Д Г У К

офіційного опонента **Чебанова Валентина Анатолійовича**

на дисертацію **Головача Сергія Михайловича**

«Синтез та фізико-хімічні особливості функціоналізованих гем-дифлуороциклоалканів», подану до захисту в разову спеціалізовану вчену раду в Інституті органічної хімії НАН України на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія

Актуальність теми.

Прогрес в сучасній медичній хімії вимагає комплексного підходу до відбору структур-кандидатів та синтезу відповідних молекул – потенційних лікарських засобів. Він включає розробку нових стратегій отримання хімічних сполук, що містять цікаві фармакофорні фрагменти, а також прогнозування впливу цих фрагментів на важливі фізико-хімічні властивості молекули в цілому. Цим важливим аспектам якраз і присвячена дисертаційна робота Головача С. М.

Важливим та перспективним напрямом сучасних досліджень в медичній хімії є молекулярний дизайн нових структур-кандидатів на основі замісників, що містять фтор. Значна частина сучасних лікарських засобів та сполук, які використовуються як будівельні блоки для їх приготування, містять у своєму складі цей елемент. Добре відомо, що присутність фтору в молекулі суттєво підвищує її метаболічну стабільність, а це є надзвичайно важливим фактором для перспектив застосування даної сполуки у фармакології. Досі більшу увагу дослідники приділяли моно- та трифторозаміщеним похідним, тоді як дифторозаміщені сполуки вивчалися в значно меншому обсязі. Особливий інтерес викликають структури, в якій атоми фтору входять до складу насичених карбоциклів у вигляді фрагмента CF_2 . Саме такі сполуки є предметом досліджень в дисертаційній роботі Головача С. М. Серед будівельних блоків на основі насичених циклів, що містять дифторометиленову групу, практично неописаними виявилися похідні на основі циклогептану, що створювало своєрідну «білу пляму» у віртуальному «хімічному просторі». З іншого боку, відомо, що семичленний насичений цикл характеризується значно вищою конформаційною лабільністю, ніж відповідні гомологи меншого розміру. Ця особливість циклогептанового циклу може позитивно впливати на здатність молекули-кандидата приймати конформацію для оптимальної взаємодії з біологічними мішенями і, отже, проявляти біологічну активність. В роботі здобувача вперше запропоновані надійні методи синтезу для серій CF_2 -заміщених похідних циклогептану. Оскільки про практичну цінність потенційних будівельних блоків можна говорити лише тоді, коли розроблений препаративний метод придатний для синтезу цільових сполук хоча б у мультиграмових кількостях, це завдання дисертанту вдалося виконати не тільки для похідних циклогептану, але й для інших, менших за розмірами гомологів. Наявність цікавих серій сполук в достатніх кількостях спонукало дисертанта до визначення та аналізу таких важливих для медичної хімії фізико-хімічних властивостей як кислотність/основність,

ліпофільність та розчинність сполук. Таке дослідження для CF₂-заміщених похідних насичених циклічних молекул проводилося вперше.

Нарешті, для введення синтезованих серій фторозаміщених циклоalkanів бажано мати в своєму розпорядженні прості та, по можливості, малостадійні препаративні методики. Це відкривало б шлях до швидкого приготування великих бібліотек сполук – потенційних будівельних блоків для медичної хімії. Це завдання С. М. Головач також виконав у своїй дисертаційній роботі.

З огляду на все згадане вище, дисертаційне дослідження Головача Сергія Михайловича є, безумовно, актуальною, сучасною, цілісною та міждисциплінарною роботою. **По-перше**, вона ліквідує існуючу «білу пляму» у віртуальному «хімічному просторі», що відповідає похідним CF₂-заміщених циклогептанів; **по-друге**, надає для широкого застосування препаративні, надійні та зручні методики їх синтезу, а також методи для подальшого введення цих структурних фрагментів у молекули і; **по-третє**, наявність широких серій сполук дозволило вперше проаналізувати ефект наявності та положення в насиченому циклі CF₂-групи на фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.

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

Дисертаційне дослідження виконано на базі Інституту органічної хімії Національної академії наук України у рамках бюджетних науково-дослідних тем відділу фізико-хімічних досліджень Інституту органічної хімії НАН України «Теоретичні та експериментальні дослідження міжмолекулярних взаємодій для створення нових біологічно активних сполук та матеріалів» (2016-2020 рр., № держреєстрації 0115U104726) та «Дизайн, синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей функціоналізованих (гетеро)ароматичних та (гетеро)аліфатичних сполук для потреб медичної хімії» (2020-2024 рр., № держреєстрації 0119U102718).

Достовірність та наукова новизна одержаних результатів.

Результати наукових досліджень, які викладені С. М. Головачем на сторінках дисертаційної роботи цілком відповідають критеріям наукової новизни. Зокрема, вперше запропоновані надійні та зручні підходи до препаративного синтезу нових білдинг-блоків – CF₂-заміщених циклогептанів, а також суттєво розширені синтетичні можливості для отримання менших за розміром їх гомологів – циклоalkanів, що містять дифторометиленову групу. Дослідження фізико-хімічних властивостей широких серій синтезованих молекул також здійснено вперше. Це робить роботу міждисциплінарною, що суттєво підвищує її актуальність. Нарешті, для вперше вивчена можливість використання двох типів реакцій для введення фрагментів CF₂-заміщених циклоalkanів в молекули білдинг-блоків – це відновне амінування карбонільної похідної первинними амінами з подальшим видаленням нітрогену за Левінім, та реакція Мініші. Враховуючи комплексний характер дисертаційної роботи, що включає складові з органічної хімії, фізичної хімії та drug-дизайну, вона є завершеною та цілісною і надає цінну інформацію для світової хімічної спільноти.

Коректність та достовірність наведених дисертантом результатів не викликає жодних сумнівів. Про це свідчить, в першу чергу, наукові публікації результатів

дисертаційної роботи у всесвітньовідомих високорейтингових наукових журналах, зокрема, в *Chemistry – A European Journal*, який стабільно належить до I-го квартилю, та *European Journal of Organic Chemistry*. Ці журнали передбачають якісний та багатостадійний процес рецензування. Нарешті надійність та достовірність наукових результатів та зроблені дисертантом висновки базуються на якісному використанні сучасних фізичних, фізико-хімічних, спектральних та аналітичних методів досліджень, які здобувач використовує для доведення структури синтезованих продуктів та вивчення їх властивостей.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.

Робота С. М. Головача є міждисциплінарною, вона включає як теоретичні, так і практичні складові. До практичних досягнень слід зарахувати поповнення доступних для лабораторного та індустріального використання серій вихідних сполук – структурних фрагментів, придатних для введення в серії білдинг-блоків та потенційно біологічно активних сполук. Практичне застосування знайдуть і оригінальні методики синтезу різноманітних похідних CF_2 -заміщених циклоалканів – кетонів, амінів та карбонових кислот. Із практичної точки зору цікавим є і препаративний синтез певних сполук шляхом відновного амінування карбонільної групи первинними амінами з подальшим видаленням нітрогену за Левінім, а також реакції Мініші. Щодо теоретичного значення роботи, то тут слід відмітити цікаві закономірності змін фізико-хімічних властивостей, знайдені для серій CF_2 -заміщених циклоалканів. Отримані знання про фізико-хімічні властивості молекули роблять можливим їх тонке регулювання в процесі конструювання хімічних сполук для потреб медичної хімії та агрохімії. Так, наприклад, знаючи вплив положення CF_2 -групи в циклоалкановому фрагменті на властивості молекул, можна зробити результат дизайну потенційних молекул-кандидатів більш прогнозованим.

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

Експериментальні дослідження виконані дисертантом на високому науковому рівні, зокрема, переконливим виглядає застосування сучасних методів дослідження структури синтезованих сполук. Дисертацію побудовано відповідно до окресленої мети та завдань, а матеріали розділів викладено послідовно та з дотриманням логіки дослідження. Формулювання об'єкта та предмету роботи є коректним та питань не викликає. Наукові гіпотези є доведеними та цілком узгоджуються із висновками, зробленими здобувачем. З огляду на міждисциплінарний характер роботи, широкий набір використаних методик та методів, наукові положення, висновки та рекомендації, постульовані у роботі, є повністю обґрунтованими, викладені чітко і коректно. Наведені на схемах та рисунках дані є коректними та достовірними.

Академічна доброчесність.

Порушень академічної доброчесності в тексті дисертаційної роботи і наукових публікаціях, в яких опубліковано основні результати дослідження, не виявлено.

Повнота викладу основних результатів.

За темою дисертаційного дослідження Головачем С. М. зі співавторами опубліковано 10 наукових праць, зокрема 4 наукові статті (дві в міжнародному науковому журналі I-го квартилю *Chemistry - A European Journal*, одна у високорейтинговому журналі *European Journal of Organic Chemistry* та одна у вітчизняному науковому журналі *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*). Крім того, один рукопис був оприлюднений в архіві *ChemRxiv*, а також опубліковано 5 тез доповідей на міжнародних та вітчизняних фахових наукових конференціях.

Публікації повністю відображають основний зміст дисертаційної роботи.

Структура дисертації та аналіз вмісту.

Результати дисертаційного дослідження Головача С. М. викладено на 166 сторінках друкованого тексту. Робота складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, п'яти розділів, висновків, переліку використаних джерел (251 посилання) та додаток, що включає список публікацій здобувача. Дисертація містить 35 рисунків, 40 схем та 5 таблиць.

Перший розділ дисертації – це огляд літератури, у якому дисертант аналізує наявні в літературі дані про описані циклічні сполуки із гем-дифторованим атомом вуглецю, будівельних блоків на їх основі та методи їх синтезу. Окрім того, проаналізовані наявні літературні дані щодо біологічної активності функціоналізованих похідних гемінальних дифторозаміщених циклоалканів. Обсяг та зміст літературного огляду повністю відповідають темі та завданням дисертаційної роботи і в достатній мірі висвітлюють сучасний стан проблеми.

Другий розділ присвячений розробці синтетичних процедур для отримання мультиграмових кількостей похідних гем-дифлуороциклогептану з різними функціональними групами. Оскільки відомі методи, що застосовувалися для синтезу відповідних похідних циклопентану та циклогексану, не вдалося адаптувати для отримання похідних циклогептану, дисертант розробив альтернативні препаративні методики, придатні для синтезу всіх ізомерів функціоналізованих дифлуороциклогептанів, зокрема стратегії гомологізації шестичленного циклу для синтезу фторозаміщених похідних циклогептану. Розроблені методи придатні для масштабування реакції до 100 і більше грамів кінцевого продукту.

Третій розділ присвячений дослідженню впливу наявності в кільці CF_2 -групи на фізико-хімічні властивості фторованих циклоалканів: кислотності/основності (pK_a), ліпофільності (LogP), розчинності у воді (SW) та метаболічної стабільності (CLint) в гомологічних серіях функціоналізованих гем-дифторозаміщених циклоалканів C_3 – C_7 . Дисертант продемонстрував, що основним фактором, який визначає зміни в згаданих вище властивостях молекул є положення фрагмента CF_2 по відношенню до функціональної групи (β , γ або δ), а отже має очевидну індуктивну природу. В той же час, закономірності в змінах ліпофільності виявилися складнішими і залежали не тільки від, але також від положення CF_2 -групи, але й від розміру кільця та типу функціональної групи. Що стосується розчинності в воді, то вона зростала із введенням дифторометиленової групи, на відміну від ациклічних похідних, де така заміна приводила до зниження розчинності.

В четвертому розділі дисертант аналізує результати застосування процедури послідовного відновного амінування – видалення азоту за Левіним для введення отриманих функціоналізованих гем-дифторозаміщених циклоалканів в молекулу з метою синтезу білдинг-блоків із використанням установки для паралельного синтезу. Обрана методика спочатку тестували на (гетеро)ароматичних альдегідах у реакції з *n*-флуоробензиламіном, а також на *n*-флуоробензальдегіді в реакції з первинними амінами як вихідними сполуками. Далі процес поширили на первинні аміни, що містять гем-дифлуороциклоалкільний фрагмент у реакції з гетероциклічними альдегідними компонентами. Таким чином, вдалося отримати бібліотеки продуктів із гем-дифторозаміщеними циклоалкільними замісниками, які зв'язані з гетероциклічним ядром однією або двома метиленовими ланками.

П'ятий розділ фокусується на досягненні схожої мети, що і в четвертому розділі - введення гем-дифлуороциклоалкільного фрагмента як замісника в молекулу за умови використання радикальної реакції Мініші, але цього разу на пізній стадії синтезу сполуки. Як вихідні сполуки використовувалися заміщені карбонові кислоти та трифтороборати. Незважаючи на характерні для даної реакції низьку регіоселективність та помірні виходи, даний підхід може знайти застосування в процесах розробки лікарських засобів як простий синтетичний метод для отримання сполук, що містять фрагмент фторованого циклоалкану – потенційних кандидатів для подальших біологічних досліджень.

В шостому розділі дисертації наведені описи експериментальних процедур та методик, що використовувалися, а також спектральні дані для синтезованих дисертантом сполук.

Таким чином, аналіз розділів дисертаційного дослідження вказує на його високий науковий рівень, цінність та обґрунтованість зроблених у роботі висновків та рекомендацій, які повністю відповідають окресленим на початку дослідження завданням.

Зауваження та загальна оцінка роботи.

В цілому загальне враження від дисертаційної роботи є дуже позитивним – автором зроблено об'ємне наукове дослідження, що безумовно має високу фундаментальну та практичну цінність для хіміків, що працюють в галузі органічного синтезу та медичної хімії. Робота проведена на високому рівні, суттєвих зауважень та недоліків не виявлено, але ознайомлення з дисертацією викликало деякі питання та зауваження:

1. Виходи багатостадійних реакцій часто рахуються по різному – в ряді випадків вказано загальний вихід, з урахуванням всіх стадій, іноді автор обирає набір окремих стадій, а іноді – тільки останню стадію. Такий підхід до розрахунків виходів заважає оцінювати ефективність реакцій і порівнювати їх між собою.

2. Експериментальна частина не містить методик вимірювання фізико-хімічних характеристик, що обговорюються у розділі 3 – кислотно-основні властивості, ліпофільність, розчинність, метаболічна стабільність. В експериментальній частині дані лише назви приладів, на яких робились відповідні

дослідження. Те ж саме стосується і вимірювання циклічних вольтамперограм у розділі 5 (але для них немає навіть назви приладу).

3. Сполука **2.1** (стор. 56) не є перфлуорованою, як зазначено у тексті.

4. Автор ввів в роботі нову цікаву професію «хімік-медик» (стор. 82), яка відправляє нас в часи вчених-натуралістів широкого профілю. Мабуть краще використовувати більш класичну назву – медичний хімік.

5. У тексті роботи зустрічаються описки, помилки та неузгоджені речення.

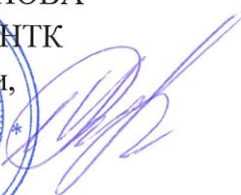
Висновок про відповідність дисертації умовам положення. Зазначені вище зауваження не є суттєвими, не впливають на загальне позитивне враження від дисертаційної роботи та не знижують її цінність та достовірність. Таким чином, за результатами аналізу дисертаційної роботи **Головача Сергія Михайловича** «Синтез та фізико-хімічні особливості функціоналізованих гем-дифлуороциклоалканів» можна зробити висновок, що за своїм обсягом, актуальністю, науковою новизною, практичною значністю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона повністю відповідає спеціальності 102 – Хімія та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року №261 (зі змінами і доповненнями від 03 квітня 2019 року №283), пунктам 6-9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022р. № 44 (зі змінами внесеними згідно постанови КМУ № 341 від 21.03.2022р.), а її автор, **Головач Сергій Михайлович**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія.

Перший заступник генерального директора
з наукової роботи ДНУ НТК “Інститут
монокристалів” НАН України,
завідувач відділу органічної та
біоорганічної хімії, д.х.н., проф.,
чл.-кор. НАН України



Валентин ЧЕБАНОВ

Підпис чл.-кор. НАН України В. ЧЕБАНОВА
засвідчую, в.о. ученого секретаря ДНУ НТК
“Інститут монокристалів” НАН України,
д.т.н., с.д.



Ірина БЕСПАЛОВА