

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію **Колодяжної Анастасії Олегівни**  
**«Асиметричний синтез модифікованих аналогів природних сполук»**  
представлену на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за  
спеціальністю 02.00.10 - біоорганічна хімія

Дисертація Колодяжної Анастасії присвячена важливій проблемі органічної хімії – асиметричному синтезу модифікованих аналогів природних сполук - функціоналізованих фосфонатів, бісфосфонатів, хіральних арил-, гетерил-, алкілкарбінолів і циклоалканів.

**Актуальність досліджень.** Асиметричний синтез є одним із пріоритетних напрямків досліджень для хіміків як у прикладних лабораторіях, так і в фундаментальних академічних інститутах протягом останніх трьох десятиліть. Хіральні сполуки фосфору знаходять важливе практичне застосування у декількох важливих галузях сучасної хімії, насамперед, у двох областях - як неперевершені хіральні фосфінові ліганди в комплексах перехідних металів, які широко застосовуються в промисловості в реакціях асиметричного гідрування, гідроформілювання, гідроксилювання та ін., а також як біологічно активні речовини. Ця тема має актуальне наукове значення, є важливою областю досліджень у розвитку технологій виробництва фармацевтичних препаратів і агрохімікатів. Значна різниця у фізіологічних властивостях енантіомерних антиподів обумовлює особливу увагу до них. Недавні вимоги, встановлені для нових ліків в США та інших розвинених країнах, зробили цю проблему цілком актуальною. Більшість низькомолекулярних сполук, які є будівельними блоками макромолекул, зустрічаються в природі в енантіомерно чистому вигляді. Однак синтез таких біоактивних сполук, зокрема вторинних спиртів, вимагає вирішення складного завдання – формування хірального центру заданої конфігурації. Одним із перспективних методів отримання енантіомерів є кінетичне ензиматичне розділення. Важливою перевагою цього методу є можливість виділення двох оптично активних антиподів, що неможливо в разі

використання інших відомих методів, які переважно спрямовані на синтез одного з можливих стереоізомерів. Незважаючи на досягнення в застосуванні біохімічного каталізу для розділення широкого кола хіральних сполук, отримання деяких з них, зокрема, вторинних спиртів гетероциклічного ряду в енантімерно чистому вигляді вимагає детального вивчення.

Інтенсивний розвиток хімії і біології потенційно біологічно активних сполук, наприклад, аміно- і гідроксифосфонатів в останнє десятиріччя обумовив розробку високоефективних способів їхнього одержання і, у першу чергу, енантімерно чистих представників цих сполук. Найбільш ефективно проблема одержання енантімерно чистих гідроксифосфонових кислот із заданою конфігурацією хіральних центрів вирішується методами асиметричного синтезу.

Таким чином, дослідження, пов'язане з розробкою зручних препаративних підходів до функціоналізованих похідних карбонових та фосфонових кислот, виявлення можливостей цих нових будівельних блоків в синтезі, в тому числі асиметричному, біологічно важливих похідних з фармакофорними амінокислотними та амінофосфонатними фрагментами є науково обґрунтованим, має практичну спрямованість і відкриває нові перспективи в хімії модифікованих аналогів природних сполук.

**Наукова новізна отриманих результатів.** Анастасією Олегівною одержані безсумнівно важливі результати. В першу чергу у дисертаційній роботі наведено нове вирішення наукового завдання, що полягає в розробці стратегії асиметричного синтезу фосфорорганічних, фторорганічних і гетероциклічних аналогів природних сполук, що є цінними білдінгблоками для отримання на їх основі біологічно активних молекул для медичної та агрохімічної промисловості. Проведено аналітичне-теоретичне дослідження і узагальнення асиметричного синтезу фосфорорганічних сполук, яке опубліковано в монографії та кількох оглядових статтях. Проаналізовані та узагальнені літературні дані і власні дослідження дисертанта, присвячені асиметричному синтезу фосфорорганічних сполук. Описані загальноприйняті



підходи до обґрунтування механізмів асиметричної індукції сполук трьох- і п'ятивалентного атома фосфору. Визначені основні проблеми, які зустрічаються при вивченні елементарних стереохімічних механізмів органічних реакцій. Сформульована робоча гіпотеза щодо механізмів асиметричної індукції, індукованих низькомолекулярними метало-, органо- і біокаталізаторами. Сформульована і узагальнена концепція багаторазової асиметричної індукції фосфорорганічних сполук. Показано, що найбільш висока стереоселективність може бути досягнута введенням в реакційну систему двох або декількох хіральних індукторів. У випадку багаторазової асиметричної індукції активовані діастереомерні форми  $[S, R]^*$  і  $[S, S]^*$  ведуть до діастереомерних продуктів, які диференційовані по енергії, що визначає відмінність в їх рівноважних концентраціях.

Розроблено нову стратегію синтезу фосфорних похідних амінокислот з використанням принципів "diverted total synthesis" на підставі якої синтезовано фосфоновий аналог гомопроліну, (*S*)- і (*R*)- стереоізомери GOBAB, *P*-аспарагінова і *P*-глутамінова кислоти. Розроблено препаративний метод синтезу функціоналізованих фосфонатів взаємодією карбонільних похідних з триалкілфосфітами у присутності каталізатору піридиній-перхлорату. Синтезовані хіральні біс-фосфонати є похідними природних амінокислот і містять асиметричний центр в бічному ланцюзі. Синтезовано енантімерно збагачений фосфоновий аналог аспарагінової кислоти з використанням реакції Арбузова на ключовій стадії. Також синтезовані хіральні фосфонові аналоги глутамінової кислоти, фосфоновий аналог гомопроліну з використанням реакції Бартон-Маккомбі на ключовій стадії синтезу. Розвинений метод ферментативного синтезу модифікованих аналогів природних сполук. Використання ферментів в органічній хімії, особливо в синтезі оптично активних сполук є важливою методологією, яка знаходить все більш широке застосування. У дисертаційній роботі розроблено метод розділення на енантіомери рацематів  $\alpha$ -гідроксифосфонатів з використанням біокаталізу ліпазою *Burkholderia cepacia*. Хіральні фосфонієві солі були синтезовані з

оптично активних галогенгідринів, отриманих біокаталітичним методом. Синтезовано всі можливі стереоізомери - (1*S*,2*S*)-, (1*S*,2*R*)-, (1*R*,2*S*)- і (1*R*,2*R*)-віцінальних циклічних галогеналканолів. Похідні заміщених інданолів розділені на енантіомери, які є хіральними синтетичними блоками тонкого органічного синтезу. Також дисертацію присвячено розробці препаративних методів отримання оптично активних 1-циклоалкіл (арил-, гетерил-)карбінолів за допомогою ензиматичного каталізу. Здійснено порівняльний аналіз ефективності ліпаз *Burkholderia cepacia* і *Candida antarctica* В в біокаталітичних реакціях ацилювання і гідролізу. Показано вплив розміру і природи замісників біля хірального центру вторинного спирту на селективність ензиматичного розділення. Отримано оптично активні структурні аналоги хроман-4-олу з високими енантіомерними надлишками ( $ee \geq 95\%$ ) і також встановлена залежність швидкості реакції від природи гетероциклу. Знайдено умови кінетичного ензиматичного розділення 1-гетарилетанолів за допомогою ліпаз *Burkholderia cepacia* і *Candida antarctica* В. Проведено синтез ряду рацемічних гетарилетанолів і розроблено препаративний підхід до їх розділення на енантіомери. Вперше продемонстровано застосування хіральної сольватації цінхонідином для розщеплення сигналів енантіомерів фторованих спиртів

Запропоновано стратегію синтезу енантіомерно чистих модифікованих аналогів природних сполук з використанням амінокислот і сесквітерпенів як субстратів для енантіоселективного синтезу та методів біокаталізу.

Проведено аналітично-теоретичні дослідження і узагальнення методів асиметричного синтезу фосфорорганічних сполук, яке представлено в монографії і оглядових статтях. Проаналізовано і описано стереохімію нуклеофільного заміщення біля тривалентного атома фосфору. Вперше проаналізовані і узагальнені мультистереоселективні реакції фосфорорганічних сполук. Розроблено методологію синтезу ряду структур, а саме: хіральних функціоналізованих фосфонатів, бісфосфонатів (фосфоноаспаргінової кислоти, хіральних представників фосфонотирозину, фосфоно-*GOB*AB та ін.), виходячи з природних амінокислот та сесквітерпенів. За розробленою методологією



синтезовано ряд аналогів природних сполук із потенційною біологічною активністю з використанням реакцій Апеля, Арбузова, Абрамова, Бартона-Маккомбі на ключових стадіях. Використовуючи методологію біокаталітичного синтезу, розроблено підхід до отримання оптично чистих сполук, зокрема, гідроксифосфонатів, фторорганічних сполук, арил-, гетерил-, алкілкарбінолів, хіральних синтонів для отримання Ладостигілу та Індінавіру. Досліджено вплив умов реакції на селективність ензиматичного розділення, виявлено вплив природи замісників на перебіг біокаталітичного процесу.

Одержані Колодяжною А. О. результати мають безсумнівне практичне значення. Отримані у дисертації результати можуть бути використані у науково-дослідній практиці при створенні нових фармацевтичних та біологічно активних речовин, при вивченні механізмів і стереохімії органічних та фосфорорганічних реакцій, при плануванні “модельних” молекулярно-біологічних експериментів. Розроблено зручні підходи до синтезу широкого ряду хіральних сполук.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.** Результати роботи виглядають цілком обґрунтованими і достовірними. Будова всіх синтезованих структур детально і надійно встановлювалась сучасними спектральними і хімічними методами. В особливо складних випадках автори роботи застосовували рентгеноструктурний аналіз. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися на декількох міжнародних і українських конференціях з органічної хімії. Зокрема, вони були представлені на міжнародних конференціях, присвячених хімії фторорганічних сполук, гетероатомних сполук, а також хімії фосфорорганічних сполук

**Повнота опублікування матеріалів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи повністю розкриті в авторефераті та висвітлені у 62 публікаціях: 1 монографії, 24 статтях у провідних фахових журналах, 5 патентах та 32 тезах доповідей на конференціях. Наукові праці здобувача активно

цитуються науковою спільнотою у міжнародних фахових журналах Tetrahedron: Asymmetry, European Journal Organic Chemistry, Molecules, Acta Crystallographica та інших.

**Загальна оцінка змісту дисертації, зауваження до змісту та оформлення.** Дисертаційна робота Анастасії Олегівни Колодяжної «Асиметричний синтез модифікованих аналогів природних сполук» складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (413 найменувань), містить 33 рисунки, 135 схем та 13 таблиць.

Вступ містить всі необхідні складові, які стосуються актуальності теми, мети та завдань досліджень, наукової новизни та практичної значущості отриманих результатів. У вступі добре аргументовані важливість та перспективність досліджень в області асиметричного синтезу модифікованих аналогів природних сполук.

Перший розділ присвячений узагальненню наявних даних щодо розвитку методів асиметричного синтезу і асиметричного каталізу і є практично вичерпним оглядом літератури з цих питань.

У другому розділі розглянуті синтетичні підходи до асиметричного синтезу модифікованих аналогів природних сполук, т.з. видозміненого (або модифікованого) повного синтезу (diverted total synthesis), який у хімії є стратегією в розробці ліків, що полягає в створенні модифікованих аналогів природних продуктів, а не самої природної сполуки.

У третьому розділі розглядається використання ферментів в асиметричному синтезі. Обговорюються методи кінетичного поділу рацематів фосфорорганічних сполук, біокаталітична переестерифікація, динамічне кінетичне розділення (-гідроксифосфонатів, гетероциклічних сполук та ін.

Четвертий розділ є експериментальною частиною дисертаційної роботи

Обговорення отриманих результатів проведено кваліфіковано і об'єктивно. У міру викладу фактичного матеріалу наводяться дані фізико-хімічних досліджень, які підтверджують індивідуальність і структуру синтезованих сполук.



Достовірність отриманих в роботі результатів впливає з суворої доказовості висновків, виконаних сучасними фізико-хімічними методами. В роботі широко використовується ядерний магнітний резонанс на різних ядрах і рентгеноструктурний аналіз.

Загальні висновки дисертації сформульовані логічно і змістовно, вони в достатній мірі демонструють відповідність отриманих результатів вихідним завданням дослідження.

### **Зауваження до роботи:**

Окрім наявності в українській мові дисертації русіцизмів та деякої кількості стилістичних похибок є декілька зауважень щодо:

1. Використання багатьох скорочень, тим більше на різних мовах, які відсутні у «Переліку умовних скорочень», що заважає однозначному сприйняттю матеріалу, наприклад, AI (стор.51), MeDUPHOS (стор.55), LLB (стор.58), TR2, TS (стор.69), ВГ (стор.70).....
2. Стор.38. В історичному екскурсі про відкриття явища асиметрії у органічних сполуках першість у механічному розділенні похідних оптично неактивної виноградної кислоти на індивідуальні оптично активні енантіомери помилково приписана Ж-Б. Біо, хоча добре відомо, що це вперше зробив Л. Пастер (Терентьев А.П, Потапов В.М. Основы стереохимии. – М. – Химия, 1964. с. 14-15.) та особисто продемонстрував це Ж-Б. Біо.
3. Стор. 46. Незрозуміло, яке відношення до мультистереоселективності мають конформаційні зміни у двох близько розташованих один від іншого хіральних центрів А' і В' реагенту (Рис 1.2.), тим більше, що цей рисунок в дисертації відсутній.
4. Стор.51. Не роз'яснюється принцип узгодженості дії хіральних індукторів на стереоселективність реакції – який сенс збільшувати кількість хіральних індукторів, якщо не зрозуміло, узгоджено чи не узгоджено вони діють.
5. Стор. 67. - Зрозуміло, що однозначна реалізація механізму  $S_N2$

заміщення, навіть у атому вуглецю, для якого точно доведено, що воно супроводжується Вальденівською інверсією, можлива лише при дотриманні цілої низки умов. Значно частіше реалізуються змішані механізми. Тому розміркування автора про заміщення у атому фосфору безвідносно до конкретних структур та умов є дуже відстороненим і не сприяє розумінню специфіки цього явища.

6. Стор.74. У обговоренні впливу факторів на стереохімічний результат реакції трет-бутилфенілфосфіну з 1-метилбензиламіном, які приведені в Таблиці 2 (якої до речі немає в наступному тексті роботи) приведені незвичайне твердження «4) зниження температури реакції зменшує стереоселективність», тоді як витікає з впливу ентропійного фактору, зниження температури повинно підвищувати стереоселективність реакції.
7. Стор. 105. На схемі 2.22 і далі по главі 2.3 для атому вуглецю, до якого приєднані дві однакові фосфонатні групи, використовуються зображення типу «летючих клинів», яке призначене виключно для центрів асиметрії. Оскільки у цього атому вуглецю 2 однакові замісники він не є асиметричним.

Проте ці зауваження не можуть похитнути переконаність офіційного опонента в перевагах як самої дисертаційної роботи, так і, особливо, дисертанта, який представив її до захисту. Таким чином представлене дисертантом дослідження є безсумнівно цікавим в науковому відношенні, що свідчить про досягнення ним необхідного рівня професійної майстерності.

**Висновки про відповідність дисертації вимогам Постанови КМ України.** Дисертаційна робота Колодяжної Анастасії Олегівни "Асиметричний синтез модифікованих аналогів природних сполук" є закінченим у межах поставлених задач науковим дослідженням, яке відрізняється актуальністю, новізною та практичною значимістю. За сукупністю отриманих результатів та їх узагальненням можна зробити висновок, що рецензована робота є значним науковим досягненням, що вносить істотний внесок у теоретичну та синтетичну біоорга-



нічну хімію, теоретичний та експериментальний рівень роботи та достовірність її даних цілком відповідають вимогам до докторських дисертацій п.п. 9, 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінета Міністрів України від 24.07.2013 №567, а її автор – **Анастасія Олегівна Колодяжна** безумовно заслуговує на присудження вченого ступеню доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – Біоорганічна хімія.

Завідувач кафедри органічної хімії  
Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова,  
д.х.н.

Ю.В. Ішков

Підпис завідувача кафедри органічної хімії  
ОНУ ім. І.І. Мечникова, д.х.н. Ішкова Ю.В. підтверджую.

Вчений секретар ОНУ ім. І.І. Мечникова, д.х.н.

С.В. Курандо

*15.12.2017р*

