

ВІДГУК

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

Значні досягнення хімії і біології в створенні біологічно активних сполук в останні десятиліття обумовлені в першу чергу розробкою високоефективних способів одержання енантімерно чистих представників цих сполук. Найбільш ефективною проблемою одержання енантімерно чистих органічних сполук із заданою конфігурацією хіральних центрів на даному етапі вирішується саме методами асиметричного синтезу. Зрозуміло, що препаративно зручні методи асиметричного синтезу можливі тільки за умови використання нових будівельних блоків, які досить легко можуть бути перетворені у великий набір хіральних молекул.

Ця синтетична проблема є важливою і дисертаційна робота Колодяжної А.О., присвячена розробці зручних препаративних підходів до функціоналізованих похідних карбонових та фосфонових кислот, виявлення можливостей цих нових будівельних блоків в асиметричному синтезі біологічно важливих похідних з фармакофорними амінокислотними та амінофосфонатними фрагментами є **актуальною** і відкриває нові перспективи в хімії модифікованих аналогів природних сполук.

Мета і задачі дослідження.

Мета авторського дослідження полягала в розробці наукової методології синтезу оптично активних похідних амінокислот, амінофосфонових, аміногідроксифосфонових та бісфосфонових кислот та встановленні основних закономірностей їх хімічної поведінки для використання цих хіральних синтонів у синтезі біологічно важливих ациклічних та гетероциклічних сполук. Для вирішення поставленої мети автор

проаналізувала відомі дані з асиметричного синтезу фосфорорганічних сполук, розробила методологію синтезу хіральных функціоналізованих фосфонатів і бісфосфонатів, виходячи як з природних амінокислот та сесквітерпенів так і використовуючи методологію біокаталітичного синтезу для отримання оптично чистих гідроксифосфонатів, фторорганічних сполук, арил-, гетерил-, алкілкарбінолів.

Об'єктами дослідження дисертаційної роботи були хіральні похідні природних амінокислот та терпенів, а також такі синтетичні блоки як функціоналізовані фосфоіати, фторорганічні сполуки, бісфосфонати, гетероцикли, похідні циклоalkanів і індану.

Наукова новизна роботи полягає, на мій погляд, в першу чергу в тому, що дисертант знайшла нове вирішення наукової проблеми розробки методів асиметричного синтезу модифікованих аналогів природних сполук базуючись на використанні амінокислот і сесквітерпенів як субстратів для енантіоселективного синтезу. Особливо слід відмітити використання автором методології біокаталітичного синтезу оптично чистих сполук, зокрема, гідроксифосфонатів, фторорганічних сполук, арил-, гетерил-, алкілкарбінолів, хіральных сиитонів для отримання Ладостигілу та Індінавіру. Досліджено вплив умов реакції на селективність ензиматичного розділення, виявлено вплив природи замісників на перебіг біокаталітичного процесу.

Практичне значення одержаних результатів полягає у створенні препаративних методів отримання широкого ряду хіральных сполук. Ці методи можуть бути використані у виробництві нових біологічно активних речовин.

Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел (414 посилань).

Перший розділ присвячений аналізу відомих літературних даних щодо методів асиметричного синтезу фосфорорганічних сполук. Наведені в цьому літературному огляді результати вражають широтою синтетичного

потенціалу хіральних фосфороорганічних сполук. Вперше були проаналізовані стереоселективні реакції і асиметричний синтез фосфороорганічних сполук, включаючи, зокрема, органокаталіз і біокаталіз. В той же час проведений автором критичний аналіз відомих результатів дозволив зробити висновок що проблема розвитку енантіоселективних методів синтезу фосфороорганічних сполук досліджена ще не в повній мірі. Зокрема лишається майже невивченим питання використання ензиматичного синтезу цих сполук. Дисертаційна робота А.О.Колодяжної надолужує цей недолік і таким чином є **новою і оригінальною**.

Другий розділ дисертації присвячений дослідженню можливостей асиметричного синтезу аналогів природних сполук.

Найбільш вагомими, на мій погляд, результатами, представленими у цьому розділі, є синтези хіральних фосфонатів і синтези фосфорних аналогів природних амінокислот на основі природних амінокислот, а також хіральних біс-фосфонатів похідних терпенів та фталевої кислоти. Заслуговує на особливу увагу розроблена автором нова стратегія синтезу хіральних фосфорних аналогів гомопроліну, Р-аспарагінової та Р-глутамінової кислот, а також бісфосфонових аналогів проліну, валіну та серину.

У **третьому розділі дисертації** наведені результати досліджень можливостей використання ферментативних методів синтезу модифікованих аналогів природних сполук. Це дозволило А.О.Колодяжній отримати оптично чисті α -гідроксифосфонати шляхом ензиматичного розділення. Використання оптично активних галогенгидринів, отриманих біокаталітичним способом, дозволило синтезувати хіральні фосфонієві солі. Метод біокаталізу був з успіхом використаний дисертанткою для отримання не тільки хіральних похідних фосфору, а і для синтезу хіральних похідних циклоалканолів та хромаи-4-олу. Особливо слід відмітити, що розроблений дисертанткою підхід виявився також корисним і для отримання хіральних фторорганічних сполук.

Достовірність результатів та висновків. Рецензована робота виконана на високому науковому рівні. Одержано та узагальнено великий за об'ємом і цікавий за змістом експериментальний матеріал, опис якого міститься в **четвертому розділі дисертації**. Автор виявила експериментальну

майстерність для виділення та ідентифікації одержаних сполук. Структура синтезованих речовин однозначно встановлена і підтверджена за допомогою сучасних методів фізико-хімічного аналізу. Отже, достовірність оснoвних результатів не викликає сумніву і в мене немає серйозних зауважень по суті наведених в дисертації результатів. Особливо хочу відмітити, що розроблені автором методи синтезу не вимагають використання високих температур, робіт під тиском, агресивних газів і т. п. Це має суттєве значення при створенні великих бібліотек сполук, або при масштабуванні того чи іншого синтезу.

Проте на деяких, як на мене незвичних, моментах першого розділу дисертації слід зупинитися. Зазвичай літературний огляд дисертації відображає і аналізує результати, які були отримані іншими авторами, що працюють в близькій до теми дисертації області. Такий аналіз дозволяє читачеві зрозуміти новизну та наукову значимість отриманих дисертантом результатів. В першому розділі дисертації А.О.Колодяжна використовує дані монографії зі стереоселективного синтезу фосфороорганічних сполук, яку вона видала в 2017 році і в яку включені майже всі результати, що приведені у другому розділі дисертації. Це в деякій мірі затрудняє розуміння новизни дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота не позбавлена певної кількості граматичних помилок, наприклад, стор.34, 182, 185, 213, 217 і деяких неточностей. Так на стор. 216 говориться, що сполука **2.4** утворюється в спектроскопічно чистому вигляді, проте вона чомусь додатково очищається хроматографічно. Отримання цієї сполуки проводять реакцією вихідної речовини з триетилфосфітом, жодних неорганічних речовин, які не проявляються в спектрах, автор не використовує. Від чого треба додатково очищати продукт і що в такому разі означає хроматографічно чистий продукт?

Загальна оцінка роботи. В цілому дисертаційна робота Колодяжної А.О. є завершеним, цілісним науковим дослідженням, яке виконане на сучасному науковому та експериментальному рівні. Ознайомлення з науковими працями дисертанта (одна монографія, 24 статті в провідних міжнародних хімічних журналах, 5 патентів України) , дає змогу зробити

висновок, що автор створила новий оригінальний напрямок в хімії елементоорганічних сполук, що полягає у використанні методології біокаталітичного синтезу для отримання хіральних фосфоорганічних і фтороорганічних сполук.

Дисертаційна робота чітко викладена, в ній наведені всі необхідні дані, які підтверджують положення та висновки дисертації. Дисертація відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою кабінету Міністрів від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами). Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи.

Без жодного сумніву, рецензована робота відповідає вимогам МОН України до докторських дисертацій, а її автор – Колодяжна Анастасія Олегівна заслуговує присудження їй наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент,
доктор хімічних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України

Ю.Г. Шермолевич

