

ВІДГУК

офіційного опонента Короткіх Миколи Івановича
на дисертацію Семененка Олександра Миколайовича "Синтез і хімічні
властивості гідрокси- та оксопохідних тритерпеноїдів лупанового ряду",
подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність роботи. Робота Семененка О.М. присвячена синтезу похідних природних тритерпеноїдів лупанового ряду. Відомо, що сполуки рослинного або тваринного походження виявляють звичайно високу біологічну активність. Багато з таких речовин стали фармацевтичними препаратами. Активність їм надають в значній мірі фрагменти структур, що містять хіральні центри. Дослідження в напрямку модифікації природних сполук завжди привертало увагу хіміків для пошуку нових біологічно активних речовин. Робота автора проведена саме в напрямку хімічної модифікації природних сполук – похідних лупанового ряду: бетуліну, бетулонону, відповідних їм кислот та ін. Метою роботи був синтез нових похідних тритерпеноїдів лупанового ряду шляхом модифікації $C^{2}H_2$, гідрокси-, оксо- та карбоксигруп у складі молекул, вивчення їх хімічних властивостей, просторової будови і виявлення можливої сфери практичного застосування. Подібні сполуки-аналоги вже використовують у дизайні протипухлинних, антималярійних ліків та засобів корекції вікових нейродегенеративних розладів, як хіральні добавки (ХД) для рідкокристалічних композицій (РК), придатні для створення на їх основі матеріалів для малоенергоємних пристроїв відображення інформації. Тому тема роботи безумовно актуальна.

Структура роботи. Дисертація складається зі вступу, огляду літературних джерел (розділ 1), обговорення результатів експериментів і експериментальної частини (розділи 2-4), висновків, списку цитованих літературних джерел (156 наймен.).

В першому розділі дисертації дається детальний аналіз літературних джерел з методів модифікації бетуліну, синтезу та властивостей його похідних та їх використання.

В другому обговорено синтез нових 2-арил(гетерил)метиліденових похідних алобетулонону і алобетуліну та їх хімічні трансформації з метою підвищення здатності до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичних розчинниках у порівнянні з вже відомими ХД спорідненої будови.

Третій розділ присвячено вивченню хімічних властивостей бетулононового альдегіду і визначенню їх здатності індукувати холестеричну мезофазу у нематіку 5СВ.

У четвертому розділі розглянуто синтез гетероциклічних похідних алобетуліну, бетулонової кислоти та можливі сфери використання одержаних сполук.

Найважливіші результати і новизна роботи. В роботі синтезовано нові похідні бетулононону, алобетулонону: 2-ариліден- та гетерилідензаміщені сполуки, продукти їх відновлення – спирти, спіроциклопропанові та спірооксиранові заміщені в 2-положенні бетуліноного остову. Доведено можливість вибіркового перетворення ізопропенільного фрагмента, карбонільної та азометинової груп при відновному амінуванні бетулононового альдегіду у різних умовах. Встановлено залежність між просторовою будовою 2-олефінових похідних алобетулононону, холестанону та 16-гетарилідендегідроепіандростеронів й ізомерним складом (α -, β -) продуктів їх циклопропанування в умовах реакції Корі-Чайковського. Розроблено методи утворення олефінових продуктів з бетулононового альдегіду за реакцією Віттіга та спиртів за реакцією Грін'єра. Здійснено синтез похідних алобетуліну та бетулонової кислоти з гетероциклічними фрагментами 1,2,3-триазолу шляхом хлорацетилювання спиртової функції, заміни хлору в хлорацетилюванні похідній на азидну групу та [3+2]-циклоприєднання азидів до асетиленів в присутності солей міді(II). Також синтезовано 1,2,3-триазольні похідні дегідроепіандростерону з резорциновим та гідрохіноновим фрагментами, що є аналогами вищенаведених речовин ряду лупану. З бетулонової кислоти отримано відповідні

хлорангідриди і амідні, які далі модифіковані в аміноалкільні похідні амідів та їх лактамів. Останні використано для утворення кон'югатів з метатрексатом – відомим протипухлинним препаратом. 86 сполук синтезовано автором вперше.

Одержані сполуки досліджено в трьох прикладних напрямках. Перший – визначення параметру закручування речовин $[\beta]$, що має значення для пошуку нових ефективних хіральної добавок для рідкокристалічних композицій з селективним відбиттям світла у видимій області спектра, тобто речовин здатних ефективно індукувати гелікоїдальну надмолекулярну структуру у нематичному розчиннику. Автором знайдено високоефективні добавки з $[\beta]$ до 213–230 $\text{мкм}^{-1}\text{моль}\%$ (9g,h), які перевищують відомі аналоги.

Другим напрямком прикладних пошуків автора було тестування сполук як компонентів смарт-гелів, здатних перетворюватися на золі у присутності катіонів деяких важких металів або поглинати барвники з водних розчинів. Досліджені сполуки дають стійкі гелі у циклогексанолі (54, 55), спиртах або їх сумішах з дихлорметаном (53), толуені (48).

Третім прикладним напрямком було утворення кон'югатів з метотрексату та амінокіламідних похідних бетулонової кислоти з метою покращення ефекту протипухлинного засобу. Досліджено їх здатність до розподілу у штучній мембрані та проникнення крізь мембрану клітин колоректальної аденокарциноми людини Сасо-2 клітин. Встановлено, що на відміну від метотрексату 63, який не впливає на термодинамічні параметри мембрани, не проникає у подвійний ліпідний шар, сполуки-гібриди 64, 65 розподіляються у штучній мембрані.

З наведених результатів можна бачити, що автором синтезовано важливі типи похідних лупанового ряду, виявлено їх ряд хімічних і фізичних властивостей.

Практичне значення роботи полягає в розробці методів синтезу нових оптично активних добавок до РК композицій з селективним відбиттям світла у видимій області спектра, придатних для створення на їх основі РК матеріалів для пристроїв відображення інформації, а також компонентів органогелів екологічного призначення. Препаративне значення мають також запропоновані методи хімічної модифікації тритерпеноїдів лупанового ряду. Методи синтезу похідних бетуліну впроваджено в практикум з хімії природних сполук на кафедрі органічної хімії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Достовірність отриманих результатів і ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків. Структура синтезованих сполук підтверджена сучасними фізико-хімічними методами досліджень, зокрема даними ІЧ, ^1H і ^{13}C ЯМР спектроскопії хроматомаксиметрії, елементного аналізу, X-променевої дифрактометрії. Проведено також квантовохімічні розрахунки структури деяких із синтезованих сполук. Слід особливо відзначити, що будову 12 сполук підтверджено методом X-променевої дифрактометрії, що є свідомством високої якості роботи. Для очищення сполук використовували колонкову, для аналізу – тонкошарову хроматографію.

Отже, достовірність отриманих результатів сумнівів не викликає. Всі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам.

Повнота викладу основних результатів дисертації. Дисертація Семененко О.М. є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що в сукупності є важливими для розвитку хімії лупанових похідних. Зміст роботи повністю відповідає спеціальності 02.00.03 „органічна хімія”, в повній мірі відображено в опублікованих працях і відповідає змістові автореферату. За темою дисертації опубліковано 13 наукових робіт, в тому числі 5 статей у міжнародних фахових журналах, 7 тез доповідей у збірках матеріалів міжнародних, українських та регіональних конференцій, одержано патент України на винахід. Статті опубліковані в таких відомих журналах, як Журн. орг. хім. і Synthetic Communications.

Зауваження та пропозиції щодо роботи. Як було показано вище, отримані результати різноманітні, синтезовані сполуки достатньо складні за структурою. Дисертант логічно і точно викладає матеріал, але іноді допускає деякі помилки або неточності.

1) Автор наводить кристалографічні характеристики сполук (табл. 2.6, 3.3, 3.4), вказує окремі параметри молекул (зокрема, внутрімолекулярні відстані між атомами в структурі, с. 64), але, на жаль, не наводить систематично основні параметри молекул (довжини зв'язків карбонільних, олефінових та ін. характерних груп, кути між зв'язками) (окрім табл. 3.1. – с. 96). Це дещо обмежує уявлення про структури сполук.

2) На с. 75, 81 і в інших місцях експериментальної частини не дається інтерпретації хоча б деяких сигналів ^{13}C ЯМР спектрів, зокрема сигналу з хімзсувом більше 200 м.ч., що відноситься до атома вуглецю групи $\text{C}=\text{O}$.

3) Незрозуміло, навіщо автор наводить дані здатності до закручування $[\beta]$ в різних одиницях ($\text{мкм}^{-1}\text{моль}\%$ (с. 60, 72), $\text{мкм}^{-1}\text{мас. част.}^{-1}$ (с. 65, 74, 102), $\text{мкм}^{-1}\text{моль част.}^{-1}$ (с. 102)). Це утруднює сприйняття матеріалу і порівняння результатів.

4) В роботі є деякі термінологічні неточності:

С. 49. Тут і далі застосовується термін «ліденові похідні». Цей термін, на відміну від «ариліденові, гетариліденові», є двозначним. Він може означати, що в певному положенні є або двовалентний радикал, або карбеновий центр. Тому краще було б вказувати конкретно, які саме похідні отримано.

С. 34, 35 – «Триетилфосфінацетат», імовірно мається на увазі триетилфосфоній ацетату галогенід.

«...азо-біс-ізобутиронітрилом» – треба «азоізобутиронітрилом»;

С. 35. «Продуктом окиснення сполуки **5** у трет-бутилаті калію виступає гідроксидулонова кислота **5б**». трет-Бутилат калію не є розчинником.

С. 71 «...у реакції ненасиченого кетону **14г** з триметилсульфоксонію йодидом...». Ця реакція відбувається не з сіллю, а з сульфоксонію метилідом, тобто нуклеофільна дія метиліду здійснюється на електрофільний олефіновий зв'язок.

5) Недоліки оформлення та невдалі вирази:

Іноді автором застосовуються скорочення (с. 27, абзац 3 – CDI, абзац 4 – PCC), які не розшифровуються при першому згадуванні. Це незручно для читача, хоча ця рошифровка є у списку скорочень.

На с. 49 наведена виноска про іншу нумерацію атомів в структурі алобетулоноу, ніж в літературних даних. Але розгляд матеріалу не починається з цієї нової нумерації, яка має загальне значення, та не наводиться обґрунтування цього переходу. Тому сприйняття матеріалу ускладнюється, хоча в деяких структурах (н-д, на с. 58) ці позначення є.

с. 70 абзац 1 знизу та в інших місцях. «...підпадають під екран...» (невдалий вираз, жаргон). Звичайно говорять про екранування (зміщення сигналу в сильне поле) або дезекранування атомів (зміщення сигналу в слабе поле).

С. 111. ...у 35 мл розчину *трет*-бутаноляту натрію... В якому розчиннику не наведено.

С. 113. «Положення атомів водню виявлені з різницевого синтезу...» Що це за синтез не пояснюється.

С. 146. «...дициклогексилсечовину фільтрували»... далі «осад дициклогексилсечовини фільтрували». Осад відфільтровують, а розчин фільтрують (від твердих речовин).

6) Деякі друкарські помилки:

С. 35, схема 1.14 «етилендіамін», треба «етилендіамін»; С. 37, абзац 3 – ...Грін'яра..., треба Грін'яра; с. 49, абзац 3 – ...епоксидування..., с. 52, абзац 2 «внутрішньо молекулярний» (треба разом), С. 54, абзац 2, с. 69, с. 80, абзац 2 – «комнатної», с. 91, абзац 1 – «широкі можливість», с. 92, абзац 2 – металних і метиленових груп, С. 136, абзац 1 знизу

...різний вплив на її термодинамічні параметр...; С. 138, абзац 1. В двох місцях «параметр «а»»; с. 150, абзац 1,2 знизу – «...використовувати...», «...які за здатність до розподілу...»;

В авторефераті помічені такі помилки:

С.5, абзац 1: «...циклопропанування ненасичених кетонів 5 проведено ілідом сульфурю» (незрозуміло, яким);

С.12 «доступність подвійного зв'язку для нуклеофільної атаки триметилсульфоксонію йодидом стає рівно ймовірною» (атакує не сіть, а триметилсульфоксоній метилід).

С. 20 «The study is dedicated to the investigation...» (тавтологія); «16-ylidedehydroepiandrosterones» (неточна назва).

Більшість вказаних зауважень відносяться до трактувань та оформлення отриманих даних, але самі результати та зроблені висновки або узагальнення сумнівів не викликають. Робота виконана якісно, структура речовин доведена ретельно. До достоїнств дисертації слід віднести доведення будови 12 сполук методом X-променевої дифрактометрії та отримання багатьох хіральных сполук, що може бути основою для майбутніх досліджень їх біологічної активності.

Загальні висновки. Дисертація Семененка О.М. відноситься до кращих кандидатських робіт з органічної хімії. В ній зроблено певний внесок в розвиток хімії похідних лупану, вивчено їх синтез та властивості. Виконання дослідження дозволило зрозуміти фактори впливу структури лупаноїдів на їх властивості як хіральных добавок до рідкокристалічних композицій, гелеутворювачів, модифікаторів сполук для отримання кон'югатів, що важливо для пошуку в майбутньому нових кращих варіантів.

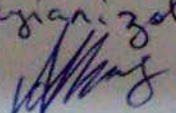
В цілому, слід визнати, що дисертація Семененка Олександра Миколайовича «Синтез і хімічні властивості гідрокси- та оксопохідних тритерпеноїдів лупанового ряду», за актуальністю обраного напрямку, рівнем визначених завдань, методами їх вирішення, обсягом експериментального матеріалу, новизною, науковим та практичним значенням одержаних результатів та висновків повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, викладених у «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015 року та № 1159 від 30 грудня 2015 року та № 567 від 27 липня 2016 року) та регламентуючим документам МОН України, а її автор - Семененко Олександр Миколайович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Зав. лабораторії хімії стабільних карбенів
ІОХ НАН України,
доктор хімічних наук, професор



М.І.Короткіх



Відрук був отриманий
австрадою 12 жовтня 2018 року
Ученим секретарем
австрадою: зованої вченої: page D 64.051.14
 / Курчак О.В. /