

ВІДГУК

офіційного опонента доктора хімічних наук, професора Шемчука Леоніда Антоновича на дисертаційну роботу Семененко Олександра Миколайовича на тему: «Синтез і хімічні властивості гідрокси- та оксопохідних тритерпеноїдів лупанового ряду», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

1. Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Дисертаційна робота Семененко Олександра Миколайовича на тему: «Синтез і хімічні властивості гідрокси- та оксопохідних тритерпеноїдів лупанового ряду» присвячена актуальній проблемі сучасної органічної хімії – синтезу нових похідних тритерпеноїдів ряду лупана. Дані сполуки відносяться до класу пентациклічних терпенів та є широко розповсюдженими метаболітами рослин, зокрема серед родів *Betula*. Рослинні тритерпеноїди характеризуються широким спектром біологічної дії і тому є привабливими для створення на їх основі нових лікарських засобів. Вуглеводородні ланки даного класу сполук є ключовими інтермедіатами в біосинтезі стероїдних гормонів, холестеролу, ряду ферментів, вітамінів D, E, K, жовчних кислот. Також однією з переваг дослідження даних сполук є їх фармакоекономічна доступність та з іншого боку можливість зручної хімічної модифікації. Окрім того, особливості хімічної будови даних молекул відкривають широкі можливості застосування похідних цього ряду в якості хіральных добавок для конструювання рідкокристалічних композицій з подальшим використанням у створенні матеріалів для малоенергоємних пристроїв відображення інформації.

Рецензоване дослідження полягало у реалізації синтетичного потенціалу гідрокси- та оксопохідних тритерпеноїдів лупанового ряду, вивченню малодослідженого бетулонового альдегіду та у відкритті шляхів для

подальшого використання отриманих сполук в якості оптично активних добавок до рідкокристалчних композицій.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах наступних НДР: «Синтез та дослідження бімезогенних похідних природних вуглеводів і кетонів», № держреєстрації 0110U000623, «Синтез нових представників гетероциклічних сполук на основі оптично активних природних речовин та їх аналогів» № держреєстрації 0113U001413, «Розробка методів синтезу нових хемотипів лікоподібних азотовмісних гетероциклічних сполук», № держреєстрації 0116U001209 та «Розвиток методології «click»-хімії для створення компонентів новітніх комплексоутворюючих матеріалів», № держреєстрації 0117U001280.

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертаційній роботі. Достовірність представлених у роботі даних фізико-хімічних, біологічних досліджень та обґрунтованість висновків, зроблених на їх основі, не викликає сумнівів. Будова і склад всіх синтезованих сполук надійно підтверджена сучасними фізико-хімічними методами аналізу. Зокрема, методами ІЧ-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопії, а для окремих речовин – РСА. Вважаю, що наукові положення і висновки сформульовані автором ґрунтуються на одержаних результатах теоретичних і експериментальних досліджень та науково обґрунтовані.

3. Наукова новизна дисертаційних досліджень. Наукова новизна не викликає сумнівів. Хотів би відмітити декілька її принципових моментів:

- синтезовані нові спіроциклопропани та спірооксирані лупанового ряду, що мають високу закручуючу здатність;

- розкрито синтетичний потенціал малодослідженого раніше бетулонового альдегіду;
- вперше проведено відновлювальне амінування бетулонового альдегіду за різних умов; встановлено, що відновлюється зв'язок C=N та/або ізопропенільний фрагмент, відновлення може перебігати і зі збереженням карбонільної групи; отримано відповідні аміноспирти та амінокетони;
- з бетулонового альдегіду за реакцією Віттіга синтезовано новий ряд α,β -ненасичених кетонів;
- синтезовано нові гелеутворювачі на основі алобетулону та дегідроепіандростерону;
- отримано молекули гібриди з метотрексатом для яких досліджено розподіл у модельних мембранах та здатність подолання ліпідного шару Caco-2 клітин;
- вперше виявлено перегрупування у лактами амідів бетулонової кислоти при довготривалому перебуванні амиду у кислотному середовищі.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Автор апробував ряд нових підходів до спрямованого синтезу біологічно активних сполук, що має теоретичне та практичне значення для сучасної органічної, фармацевтичної та медичної хімії. Розроблені препаративні методики синтезу нових рядів похідних лупанового ряду, які можуть бути застосовані у сфері фармації та матеріалознавства (зокрема, як ефективні хіральні добавки до рідкокристалічних композицій).

5. Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових робіт, у тому числі 5 статей у фахових журналах, 7 тез доповідей на конференціях різного рівня, отримано патент України на винахід. Опубліковані матеріали у повному обсязі відображають результати досліджень та висновки, представлені у роботі.

6. Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (156 найменувань).

В огляді літератури (*розділ I*) дисертантом висвітлено сучасні тенденції та досягнення науковців світу в галузі синтезу та дослідження реакційної здатності тритерпеноїдів, зокрема лупанового ряду. Автором опрацьовано значний обсяг літературних даних. Огляд побудований на вдало підібраному значному фактичному матеріалі. При цьому обґрунтовано вибір об'єктів, доцільність та актуальність запланованих досліджень.

У *другому розділі* обговорюється синтез нових 2-арил(гетерил)метиліденових похідних алобетулонолу 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. Дисертантом отримано нові сполуки з гетероциклічними фрагментами, що мають високу закручуючу здатність. Найбільш цікавими з практичного боку є похідні дегідроепіандростерону та циклопропани на основі алобетуліну, їх специфічні фізико-хімічні показники перевищили окремі комерційні зразки хіральных добавок для РК композицій.

Третій розділ присвячено відповідним дослідженням бетулонового альдегіду. Автором вперше проведено відновлювальне амінування альдегіду за участю ароматичних амінів у різних умовах і встановлено, що під дією H_2 -Pd/C відбувається відновлення зв'язку $C=N$ та ізопропенільного залишку зі збереженням карбонільної групи у кільці A; з азотетинів при відновленні $NaNH_4$ -MeOH отримані відповідні аміноспирти. Дисертантом синтезовано новий ряд α,β -ненасичених кетонів за допомогою реакції Віттіга та 28-феніл-28-гідроксилуп-20(29)-ен-3-он за реакцією Грін'єра, з останнього перегрупуванням Вагнера-Меервейна отримано 28-фенілалобетулон та взаємодією з альдегідами – 2-іліденопохідні та відповідні їм спирти. Для

отриманих сполук проведені дослідження щодо здатності до закручування у нематичному розчиннику.

Четвертий розділ присвячено отриманню нові гелеутворювачів на основі алобетулону та дегідроепіандростерону. Так, встановлено, що 1,2,3-триазольні похідні дегідроепіандростерону із резорциновим та гідрохіноновим фрагментами у складі молекул відповідно, утворюють стабільні гелі у циклогексанолі. Серед похідних алобетулону утворення гелю встановлено у толуені для сполуки, яка містить залишок пірокатехіну у якості спейсера. Автором отримано сполуки-гібриди бетулонової кислоти з метотрексатом та досліджено розподіл останніх у модельних мембранах та здатність подолання ліпідного шару Caco-2 клітин.

Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Загальна оцінка роботи – *позитивна*. Поставлені автором мета та завдання дисертаційного дослідження виконані у повній мірі. Однак виникають деякі запитання та зауваження:

1. В хімії тритерпенових сапонінів, в тому числі серцевих глікозидів, широко застосовується епоксидування, як класичний метод модифікації подібних природних сполук з метою виявлення закономірностей «структура – біологічна дія» та отримання полупродуктів для подальших трансформацій. Автором отримано ряд спірооксиранів 7. Чи були спроби отримати нові ряди похідних шляхом модифікації оксиранового фрагменту?

2. Потребує пояснення структура перехідного комплексу на схемі 26 (с. 55 дис.); не досить зрозумілим є твердження щодо «...формування шестичленного перехідного комплексу...». Яка роль гідроксильної групи в стабілізації перехідного комплексу?

3. В роботі описано синтез ряду спіроциклопропанів 8,9, при цьому в результаті реакції отримано суміш ізомерів (с. 56 дис.). Чи були спроби підвищити селективність досліджуваної взаємодії за рахунок використання різних реагентів або змінюючи умови реакції?

4. Авторами вперше проведено відновлювальне амінування альдегіду 21 (стор. 93). Виходячи з результатів, під дією натрій борогідриду в метанолі утворюються лише аміноспирти 25, а при дії натрій борогідриду та оцтової кислоти в толуені утворюється суміш амінокетону 26 та аміноспирту 25 (3:1). В експериментальній частині в методиці синтезу речовини 25 вказується, що додавали 5-ти кратний надлишок натрій борогідриду, а при описанні синтезу 26с лише, що «...додавали надлишок NaBH_4 ». Чи були спроби змістити напрямок взаємодії у бік утворення чистого амінокетону, наприклад, змінюючи співвідношення реагентів, час та/або температуру проведення реакції?

5. В низці схем хімічних перетворень було синтезовано лише по декілька представників окремих груп речовин (наприклад, стор. 9 автореф.: 31 – дві сполуки, 32,33 – по одній, тощо). Доцільно було б розширити ряди даних похідних, тим більше, що деякі з них (зокрема ряд α,β -ненасичених кетонів) є новими та можуть бути цікавими для подальших хімічних перетворень.

6. Також в роботі зустрічаються деякі друкарські та стилістичні недоліки. Нумерація сполук в авторефераті починається із речовини під номером 3 (сполуки 1 та 2 відсутні, як в схемах так і по тексту); невдало представлена схема на стор. 8 автореферату, з якої не досить явна різниця між структурами 26с та 25b,c; на стор. 92 дис. переплутані номери сполук; не завжди вдалим є використання різних скорочених позначень для однієї сполуки(наприклад, на стор. 98 дис. речовина називається в одному місці вторинним спиртом, в іншому – кетоном).

Але наведені зауваження не впливають на результати та науковий рівень роботи.

7. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Використана автором методологія дослідження може застосовуватись також і в синтезі нових сполук терпенового ряду. Запропоновані дисертантом методи синтезу можуть мати практичне

використання у наукових лабораторіях, які займаються питаннями теоретичної та прикладної хімії, а також пошуком біологічно-активних речовин.

8. Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.

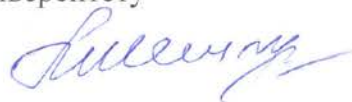
Підсумовуючи сказане, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Семененко Олександра Миколайовича на тему: «Синтез і хімічні властивості гідрокси- та оксопохідних тритерпеноїдів лупанового ряду» – закінчена науково-дослідна робота і за своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, зі змінами №656 від 19.08.2015, №1159 від 30.12.2015, №567 від 27.07.2016 та вимогам Міністерства освіти і науки України до кандидатських дисертацій, а її автор – Семененко Олександр Миколайович заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03. – органічна хімія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри органічної хімії

Національного фармацевтичного університету

доктор хімічних наук, професор



Л.А.Шемчук

“Підпис Л.А. Шемчука підтверджую”

Заступник ректора з питань кадрової роботи



З.Ф.Подстрелова