

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна професору кафедри
хімічного матеріалознавства хімічного
факультету
ІВАНОВУ Володимирі
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

Рецензія

Офіційного рецензента, професор кафедри органічної хімії хімічного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, доктора хімічних наук, професора Коваленко Сергія Миколайовича на дисертаційну роботу Тарасенка Дмитра Олеговича «Модифікація карбонільних похідних тіазолу: синтез та властивості бензімідазолів та хромонів» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія

1. Обґрунтування вибору теми дослідження.

Актуальність теми дисертації не викликає жодних сумнівів. Тіазольний цикл входить до складу природних речовин: ферментів, вітамінів тощо. Протягом останнього сторіччя на його основі була розроблена велика кількість діючих речовин багатьох лікарських препаратів. Одними з найбільш зручних прекурсорів для їх одержання є карбонільні сполуки через різноманітні можливості модифікації карбонільної групи. Гетероциклічні замісники в тіазолі створюють додаткові сайти комплексоутворення, та для більшості таких похідних методи синтезу відсутні або мають багато недоліків. Таким чином розробка методів синтезу 2-гетарил-5-формілтїазолів залишається важливим завданням сучасної органічної хімії. 2,4-Дигалоген-формілтїазоли, підходи до одержання яких давно відомі, і вони вже стали комерційними, можуть бути використані як реагенти для вирішення цього питання. В такому випадку необхідне створення С-С зв'язку двох гетероциклів. Протягом останніх декількох десятиліть для вирішення подібних завдань найбільш популярними стають реакції крос-сполучення, Ефективність цих методів сильно варіюється в залежності від вибору каталізаторів та сокаталізаторів.

Одним з прикладів модифікації 5-формілтїазолу з практичним застосуванням завдяки біологічній активності є тіабендазол. Ще однією цікавою особливістю бензімідазолів є яскрава флуоресценція, що відкриває додаткові можливості для застосування в якості люмінесцентних зондів та хемосенсорів. Враховуючи адитивність атому Сульфуру до полівалентних важких металів, сенсори на основі 2-тїазолілбензімідазолів можуть знайти застосування в медично- та екологічно-орієнтованому аналізі зразків на токсичні метали.

Флавоноли знаходять широке використання через їх люмінесцентні властивості та чутливість до властивостей середовища. Примітною особливістю цих зондів є присутність гідроксильної групи в 3-положенні, яка зумовлює здатність до внутрішньо-молекулярного переносу протону у збудженому стані. Заміна арильного замісника в 2-му положенні хромону на гетероциклічний може суттєво вплинути на електронну структуру сполук.

Зонди на основі флавонолу, а саме глюкопіранозиди, наразі мають високий потенціал в якості інструментів для флуоресцентної ідентифікації активності ферменту β -глікозидази. Цей клас ферментів присутній в рослинах, грибах, тваринах та бактеріях. Отже взаємодія глікозильованих флавонолів з β -глікозидазою є дуже важливим об'єктом для багатьох галузей. Пошук найбільш ефективних зондів активності ферменту є основним завданням дослідження цієї взаємодії.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення.

Робота складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 1 додатку. Обсяг загального тексту дисертації складає 194 сторінки, з них основного тексту 133 сторінки. Робота ілюстрована 35 схемами, 18 таблицями та 35 рисунками. Список використаних джерел містить 263 найменування.

У **вступі** обґрунтовано вибір теми дослідження, визначено мету і основні завдання дослідження, об'єкт і предмет дисертаційного дослідження, визначено наукову новизну роботи і практичне значення отриманих результатів, описано методи, які були використані у дослідженнях і особистий внесок здобувача.

У **першому** розділі представлено огляд літературних джерел з обраної теми дослідження. Висвітлені основні положення про різні підходи до одержання формілітазолів, бензімідазолів, хромонів та їх похідних. Описані фото-фізичні властивості похідних 3-гідроксихромону та бензімідазолу, а також можливість використання їх у якості сенсорів та зондів.

У **другому** розділі представлено обґрунтування доцільності синтезу 2-гетарил похідних 5-формілітазолу. Описано методики отримання цільових сполук, та приведено дані для підтвердження будови молекул.

Третій розділ присвячено обґрунтуванню доцільності синтезу тіазолілбензімідазолів. Описано методики отримання цільових сполук, та приведено дані для підтвердження будови молекул. Описано фотофізичні властивості отриманих сполук, та представлені данні про їх комплексоутворення з важкими металами.

У **четвертому** розділі описано методики отримання 3-гідроксихромонів, та приведено дані для підтвердження будови молекул. Описано фотофізичні властивості отриманих сполук, та представлені данні про їх комплексоутворення з важкими металами. Приведено молекулярно- динамічне моделювання молекул похідних 3-гідроксихромону та їх

молекулярний докінг з β -глюкозидазою. Описані спектральні характеристики отриманих сполук.

П'ятий розділ присвячено методам глікозилювання похідних 3-гідроксихромону, їх фото-фізичним властивостям. Проведено квантово-хімічні розрахунки отриманих сполук, та їх молекулярний докінг з β -глюкозидазою.

Висновки за результатами виконання дисертаційної роботи підкреслюють наукову новизну та практичну значущість проведених досліджень.

Список використаних джерел свідчить про те, що під час роботи було проаналізовано сучасні результати наукових досліджень.

Дисертація є завершеною науковою працею, а її оформлення відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44), та наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

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

Дисертаційна робота є складовою частиною гранту № 02.2020/0016 Національного фонду досліджень України, № держреєстрації 0120U105227 (Індикатори на основі похідних хромону для флуоресцентного визначення активності β -глікозидаз).

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

Обґрунтованість і достовірність одержаних результатів і висновків підкріплені експериментальними дослідженнями з використанням синтетичних та інструментальних підходів сучасної фізико-органічної хімії, квантово-хімічними розрахунками. Приведено спектральні та фотофізичні характеристики синтезованих сполук та данні дослідження комплексоутворення похідних тіазолілбензімідазолу з іонами важких металів.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

Синтезовані та досліджені властивості понад 40 нових речовин. Розроблений новий синтетичний підхід до синтезу 2-гетарил-5-формілтiazолів за реакцією Стілле та досліджено ефективність каталітичних систем в реакції.

Запропоновані нові потенційні ліганди для іонів важких металів, таких як Cd^{2+} .

Розроблений метод глікозилювання хромонів.

Вивчена та описана взаємодія хромонів та β -глюкозидазою.

6. Практичне значення отриманих результатів.

Розроблений синтетичний підхід одержання 2-гетарил-4-галогеніл-5-формілтiazолів має широкий потенціал з точки зору як органічного синтезу, так і фармацевтичної хімії, оскільки дозволяє одержати нові поліфункціональні сполуки, які є

дуже цікавими в якості білдинг блоків для багатьох біоактивних продуктів. На додаток, цей метод може бути використаний для одержання інших дизаміщених форміліазолів, а також їх модифікацій за положенням 4. Синтезовані 2-тіазолілбензімідазоли, які утворюють комплекси з іонами Cd^{2+} та Mg^{2+} дають аналітичний сигнал в спектрі люмінесценції. Враховуючи велику чутливість люмінесцентного методу, такі ліганди мають потенціал використання в аналізі на відповідні іони, а їх подальша модифікація може дозволити виявляти інші важкі метали. Результати проведених досліджень взаємодії флавонолів та їх глюкозильованих похідних з β -глікозидазою дають можливість використання таких похідних в аналізі різноманітних зразків на наявність згаданого ферменту. Такий аналіз буде не тільки якісним але й кількісним. Враховуючи важливу роль β -глікозидази в біологічних процесах, сфера застосувань таких детекторів може стати дуже широкою.

7. Дотримання академічної доброчесності.

За результатами аналізу дисертаційної роботи та публікацій автора порушення академічної доброчесності не виявлено. Елементи фальсифікації чи фабрикації тексту в роботі відсутні.

8. Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертації.

В дисертації наявні:

- Мовленнєві й граматичні помилки, описки, дрібні неточності (флаваноли, глікозид, тощо), невиправдані повторення окремих тверджень у різних частинах дисертації;
- ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ не в алфавітному порядку;
- Наявні ЯМР спектри, елементний аналіз, температури плавлення не для всіх одержаних нових сполук.
- Велика частина роботи присвячена флавонолом а не похідним тіазолу що зазначені в назві дисертації;

Вказані зауваження не зачіпають суті роботи, є уточнюючими, технічними, або мають характер побажань і не впливають на її цінність.

9. Загальні висновки щодо дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Тарасенка Дмитра Олеговича «Модифікація карбонільних похідних тіазолу: синтез та властивості бензімідазолів та хромонів» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія є актуальною, завершеною науковою працею, що виконана на належному науково-теоретичному та практичному рівні з логічно та доступно викладеним матеріалом. Актуальність теми, ефективне вирішення завдань дослідження та практична значимість отриманих результатів не викликає сумнівів.

Дисертаційна робота **Тарасенка Дмитра Олеговича «Модифікація карбонільних похідних тіазолу: синтез та властивості бензімідазолів та хромонів»**

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 2022 р. № 44, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний рецензент,
професор кафедри органічної хімії
Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна,
доктор хімічних наук, професор

Сергій КОВАЛЕНКО

КОВАЛЕНКО СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

Результат перевірки підпису	Signature is valid
П.І.Б.	КОВАЛЕНКО СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ
РНОКПП	2164720030
Організація (установа)	ФІЗИЧНА ОСОБА
Код ЄДРПОУ	
Посада	
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для даних від Надавача)	18:41:57 27.07.2024
Сертифікат виданий	КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер	5E984D526F82F38F04000000E28974010AF04405
Тип носія особистого ключа	Захищений
Алгоритм підпису	dstu4145
Тип підпису	Кваліфікований
Формат підпису	CAAdES-T
Сертифікат	Кваліфікований

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна професору кафедри
хімічного матеріалознавства хімічного
факультету
ІВАНОВУ Володимиру
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

Рецензія

Офіційного рецензента, професор кафедри органічної хімії хімічного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, доктора хімічних наук, професора Колос Надії Миколаївни на дисертаційну роботу Тарасенка Дмитра Олеговича «Модифікація карбонільних похідних тіазолу: синтез та властивості бензімідазолів та хромонів» подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія

Дисертаційна робота присвячена синтезу та дослідженню гетероциклічних ансамблів - похідних бензімідазолу та хронону з тіазольним фрагментом в положенні 2. Добре відомо, що похідні 3-гідроксихронону мають флуоресцентні властивості, що робить їх потенційними кандидатами для використання як флуоресцентних зондів та хемосенсорних сполук. Похідні бензімідазолу мають значний фармакологічний потенціал і застосовуються як лікарські препарати в медицині

Актуальність роботи.

Хоча на сьогодні існує велика кількість сенсорних сполук, пошук нових та хімічна модифікація існуючих класів флуоресцентних зондів, зокрема шляхом введення в остов 3-гідроксихронону тіазольного циклу, з метою вдосконалення їх чутливості та розширення сфер практичного застосування, залишаються важливими завданнями сучасної синтетичної органічної та фізико-органічної хімії. Окрім того, тіазольний фрагмент є перспективним фармакофором, так як входить до складу багатьох важливих сполук (вітамін В₁, блеміцинові та β-лактаміні антибіотики, тощо). Вказана циклічна система розповсюджена в природі, так як може утворюватися в результаті циклізації цистеїнових фрагментів пептидів. Формування гетероциклічних ансамблів з бензімідазольним чи хрононовим циклами зручно проводити за участю 5-формільних похідних тіазолу. Тому синтез 5-формілтіазолу та функціоналізація положень 4 та 2 тіазольного циклу є важливим і актуальним завданням стосовно контексту даної роботи.

Об'єкти дослідження: 2-Гетарилтіазоли та їх похідні – бензімідазоли та 3-гідроксихромони, флаванолі, взаємодія хрононів з β-глікозидазою.

Предмет дослідження: Синтез та модифікації 5-формілтіазолів, бензімідазолів та хрононів з тіазольним фрагментом, фотофізичні

характеристики, комплексоутворення 2-тіазолілбензімідазолів з іонами металів, взаємодія хромонів з β -глікозидазою.

Методи дослідження: Сучасний органічний синтез, ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопія, мас-спектрометрія, флеш-хроматографія, тонкошарова хроматографія, спектрофотометрія, флуоресцентна спектроскопія, флуоресцентне титрування, елементний аналіз, молекулярно-динамічне моделювання, молекулярний докінг.

Наукова новизна отриманих результатів. Синтезовано та досліджено властивості понад 40 нових речовин. Розроблено новий синтетичний підхід до 2-гетарил-5-формілтіазолів, досліджено ефективність каталітичних систем в реакції Стілле. Запропоновані нові потенційні ліганди для іонів важких металів, таких як Cd^{2+} . Розроблено метод глікозилювання хромонів. Вивчена та описана взаємодія між глікозилюваними флавонолами та β -глікозидазою. Виявлено, що ферментативний гідроліз досліджених сполук є реакцією другого порядку. Показано, що глікозилювані хромони є потенційними зондами для виявлення β -глікозидази.

Будову одержаних сполук підтверджено сучасними фізико-хімічними методами: ЯМР ^1H , ^{13}C і мас-спектрами, а також спектрами поглинання та флуоресценції, наведені експериментальні дані не викликають жодних сумнівів.

Обґрунтованість і достовірність одержаних результатів і висновків обумовлені:

- послідовними і логічними експериментальними дослідженнями з використанням синтетичних та інструментальних підходів сучасної фізико-органічної хімії, квантово-хімічними розрахунками;

- неодноразовим проведенням експериментів за апробованими синтетичними методиками, використанням сучасних методів контролю чистоти та доказу будови одержаних нових сполук 5-формілтіазольного, бензімідазольного та 3-гідроксихромонового рядів;

- визначенням спектральних і фотофізичних характеристик синтезованих похідних 2-тіазоліл-3-гідроксихронону та 2-тіазолілбензімідазолу, дослідження їх комплексоутворення з іонами металів;

- проведенням глікозилювання хромонів та встановлення їх інгібуючої активності по відношенню до β -глікозидази;

- аналізом відомих літературних даних та порівняння їх з аналогічними власними дослідженнями;

- чіткою та наочною інтерпретація наукових результатів, що узгоджуються з теоретичними основами сучасної органічної хімії;

- оприлюдненням результатів досліджень на наукових конференціях.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений синтетичний підхід до синтезу 2-гетарил-4-галогеніл-5-формілтіазолів мас

значний потенціал з точки зору органічного синтезу, оскільки дозволяє одержати нові поліфункціональні сполуки - важливі білдинг-блоки для подальших перетворень. Цей метод може бути використаний для одержання інших дизамічених 5-формілітіазолів та подальших модифікацій за положенням 4.

Синтезовані 2-тіазолілбензімідазоли утворюють комплекси з іонами Cd^{2+} та Mg^{2+} і дають аналітичний сигнал в спектрі люмінесценції. Такі ліганди можуть бути використані в аналізі на вказані іони.

Результати досліджень стосовно взаємодії флавонолів та їх глюкозилізованих похідних з β -глікозидазою свідчать про можливість використання таких похідних в аналізі різноманітних зразків на наявність глікозидного ферменту. Враховуючи важливу роль β -глікозидази в біологічних процесах, сфера застосувань таких детекторів може включати медицину, сільське господарство, виготовлення біопалива та інші промислові виробництва.

Виявлений суттєвий зсув смуги люмінесценції для похідних 2-тіазолілхромону свідчить про можливість використання цих сполук як потенційних зондів з підвищеною точністю аналізу в біологічних системах.

За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць, у тому числі 2 статті у періодичних виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, з яких 2 роботи у міжнародних реферованих фахових виданнях *RSC Advances* (Q2, зараховується як 2 публікації), *Functional Materials*, 1 патент.

Таким чином, новизна наукових результатів і їх достовірність, отриманих здобувачем і поданих на захист, не викликає жодних сумнівів.

Втім є питання до термінології, до способу подання матеріалу і т.п.

Літературний огляд містить достатньо повну інформацію про синтез та спектральні особливості похідних 2-гетарил-5-формілітіазолу, бензімідазолу та 3-гідроксихромону. Втім, зустрічається значна кількість описок, недоречностей та стилістичних огріхів: «закриваючого реагента» (с. 36), «фенольний замісник на амідному фрагменті» (с.43), «високоселективна реакція» (с.39), однак на схемі показано, що це регіоселективна реакція, «нецікавих з даної точки зору» (с.45) та інші. Деякі схеми автор занадто спростив (с. 45, 46).

В тексті зустрічається хімічний сленг, наприклад: «був розкритий новий тип реакції», «метиловий ацеталь», «можливість оберту молекули», «розробка хромонів», «в якості» та інші. До речі, схеми реакцій і структури доцільно було б зробити в одному графічному редакторі.

Експериментальна частина загалом оформлена добре, хоча є деяка некоректність в наведенні даних ^1H та ^{13}C ЯМР спектрів.

Також є і інші зауваження:

1. Як автор пояснює відсутність продукту нуклеофільного приєднання за карбонільною групою в умовах реакції Стілле для 1-метил-3-(тіазол-5-іл)пропену, адже карбонільна активність цієї сполуки вища, ніж в 1-феніл-3-(тіазол-5-іл)пропеноні ?

2. Чому для зняття ацетильних груп в глюкозильованому 3-гідроксихромоні було використано метилат натрію? Адже в цих умовах можливий гідроліз глікозидного зв'язку? Можливо це вплинуло на вихід?

3. Якими хімічними методами був встановлений факт утворення виключно β -аномеру глюкози та 3-гідроксихромону?

Але ці зауваження не є суттєвими, не стосуються наукової новизни та основних висновків дисертаційної роботи, і після їх виправлення та доопрацювання, дисертація може бути рекомендована до захисту.

Доктор хімічних наук, професор
кафедри органічної хімії Харківського
національного університету
мені В.Н. Каразіна МОН України

Колос Надія Миколаївна

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 21:07:43 26.07.2024

Назва файлу з підписом: ВИСНОВОК Тарасенка.docx.asice
Розмір файлу з підписом: 30.4 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: ВИСНОВОК Тарасенка.docx
Розмір файлу без підпису: 26.9 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: КОЛОС НАДІЯ МИКОЛАЇВНА
П.І.Б.: КОЛОС НАДІЯ МИКОЛАЇВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 1977101321
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 21:07:44
26.07.2024
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000F3CB730135FC4205
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету імені
В.Н. Каразіна професору кафедри хімічного
матеріалознавства хімічного факультету
ІВАНОВУ Володимиру
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

ВІДГУК

**офіційного опонента – доктора хімічних наук, старшого наукового співробітника,
завідувача лабораторії конденсованих гетероциклічних сполук Інституту органічної хімії
НАН України БОГЗИ Сергія Леонідовича на дисертацію Тарасенка Дмитра
Олеговича**

**«МОДИФІКАЦІЯ КАРБОНІЛЬНИХ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛУ: СИНТЕЗ ТА
ВЛАСТИВОСТІ БЕНЗІМІДАЗОЛІВ ТА ХРОМОНІВ»,**

**подану до захисту у спеціалізовану вчену раду в Харківському національному університеті
імені В. Н. Каразіна на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 10 –
природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія**

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи

Дисертаційне дослідження охоплює хімію і властивості таких відомих і перспективних гетероциклічних сполук як тіазоли, бензімідазоли, хромони, а також їх гібриди. Усі ці сполуки, похідні яких є складовими багатьох природних комплексів та лікарських препаратів, мають доволі корисних властивостей та напрямів використання завдяки їх біологічній активності. Важливими є також задокументовані люмінесцентні та комплексоутворюючі властивості бензімідазолів і хромонів. Ці класи гетероциклічних сполук мають значний потенціал для їх досліджень та розробки нових технологій у багатьох сферах науки та промисловості.

Зважаючи на стрімкий розвиток у розробці ефективних і доказових аналітичних експрес-методів медичного і промислового призначення, ціль дисертаційної роботи Дмитра Тарасенка, зконцентрована на розробці синтетичних підходів до 2-тіазолілбензімідазолів та 2-тіазолілхромонів і дослідженні їх фізико-хімічних параметрів, є актуальною і перспективною для практичного застосування. До того ж, розроблення простих та ефективних підходів до конструювання нових органічних/гетероциклічних молекул є нагальним важливим завданням сучасного органічного синтезу.

Мета та завдання дослідження

Метою дисертаційної роботи є розробка методів 2-гетарил-5-формілтiazолів, їх модифікація в бензімідазоли та хромони, дослідження люмінесцентних властивостей, комплексоутворення, а також глюкозилювання хромонів та їх взаємодії з β -глюкозидазою в якості потенційних зондів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- розробка синтетичного підходу до одержання 2-гетарил-5-формілтiazолів.
- синтез і дослідження властивостей 2-тіазолілбензімідазолів.
- дослідження взаємодії флавонолів з β -глюкозидазою.
- синтез і дослідження властивостей тіазолвмісних хромонів.
- розробка методу глюкозилювання хромонів та дослідження взаємодії глюкозилюваних похідних з ферментом β -глюкозида.
- пошук прикладного застосування отриманих сполук у медико-біологічних дослідженнях.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є складовою частиною гранту № 02.2020/0016 Національного фонду досліджень України, № держреєстрації 0120U105227 (Індикатори на основі похідних хромону для флуоресцентного визначення активності β -глюкозидаз).

Загальні дані про структуру дисертаційної роботи та аналіз її змісту

Робота складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 1 додатку. Обсяг загального тексту дисертації складає 194 с., робота містить 35 схем, 18 таблиць та 35 рисунків. Список використаних джерел налічує 263 посилання. Літературний огляд складається

з 7 підрозділів, що органічно висвітлюють відомі методи синтезу тіазолів, бензімідазолів і хромонів стосовно до теми дослідження, і визначає його тактичні завдання. У другому розділі наведено власні синтетичні результати з розробки методів синтезу 2-гетарил- та 2-гетарил-5-формілтiazолів. Третій розділ присвячено синтезу, спектральним властивостям і комплексоутворенню 2-тіазолілбензімідазолів. Четвертий розділ містить експериментальні результати з синтезу та фізико-хімічних досліджень тіазоліл-заміщених хромонів та флавононів. П'ятий розділ присвячено синтез глюкозилюваних похідних хромонів та їх дослідженню як можливих флуоресцентних зондів. Кожний розділ супроводжується експериментальною частиною і містить методики синтезу, спектральні та фізико-хімічні характеристики одержаних сполук.

Головні результати здобувача, що викладені у цих розділах:

- Розроблений ефективний метод синтезу заміщених 2-гетарилтіазолів з 2,4-дібромтіазолів за реакцією Стілле. Відзначена регіоспецифічність арилювання дигалогентіазолів. Знайдено, що задовільні виходи продуктів дає використання паладійвмісних каталізаторів Бухвальда. Проведено оптимізацію методу і визначені оптимальні умови синтезу. Показано, що використання сокаталізатора купруму(I)йодиду і диметилформаміду як розчинника дозволяє масштабувати синтез 2-гетарилтіазолів. З'ясовано, що взаємодія стананів з карбонільною групою є специфічною і не залежить від характеру замісника в станані. Розроблена модифікація реакції Стілле для синтезу 2-гетарил-5-формілтіазолів. На прикладі бромтіазолвмісних халконів знайдена паралельна реакція гетарилстананів з карбонільною групою субстрату.

- Синтезовано тіазол – бензімідазольні гібридні молекули взаємодією 5-формілтіазолів

з 1,2-діамінобенzenом та досліджено їх флуоресцентні та комплексоутворюючі властивості. Показано, що бензімідазол-тіазольний фрагмент є перспективним сайтом координації іонів металів, який можна використовувати в дизайні флуоресцентних зондів для визначення іонів Cd^{2+} і Mg^{2+} .

- Досліджене глікозилювання 3-гідроксихромонів 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопіранозилбромідом і одержано глікозиди з хромоновим агліконом. Замісник в 2 положенні тіазолільного циклу 2-тіазолілхромонів не має вагомого впливу на електронну структуру хромону, на відміну від замісника в положенні 4. Досліджено ферментативний гідроліз синтезованих глікозидів β -глюкозидазою. Автором доведено, що поява флуоресценції після взаємодії тіазолілхромонів з ферментом може визначати активності β -глюкозидази. 2'-Заміщені-2-тіазолілхромони характеризуються великим батохромним зсувом люмінесценції, і синтезовані похідні можуть слугувати зручними зондами для люмінесцентних досліджень.

- Проведено розрахункові дослідження молекулярного докінгу пари хромон - β -глікозидаза. Запропоновано використання глікозилюваних похідних хромонів як внутрішнього флуоресцентного стандарту при дослідженні β -глюкозидази.

Викладене вище свідчить про достатній рівень обґрунтованості висновків та рекомендацій дисертаційного дослідження. Висновки відповідають поставленим завданням та відображаються в оприлюдненій анотації дисертації. Поставлені задачі дисертаційного дослідження у цілому розкриті в повному обсязі.

Достовірність, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів

Достовірність отриманих результатів не викликає жодних сумнівів. Отримані дані підтверджені сучасними фізико-хімічними методами, зокрема, ^1H , та ^{13}C ЯМР спектроскопією, хроматомас-спектрометрією, елементним аналізом. Розрахункові експерименти були виконані у співпраці з відомими спеціалістами в цих галузях. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам та були опубліковані в статтях, де пройшли рецензування.

Наукова новизна дисертаційної роботи також не викликає сумнівів, оскільки автором по-перше, розроблено нові синтетичні шляхи одержання похідних гетероциклічних систем з фрагментом тiazолу, багато з яких синтезовані вперше. Розроблений новий синтетичний підхід до 2-гетарил-5-формілтiazолів. досліджено ефективність каталітичних систем в реакції Стілле і оптимізовано методики стосовно субстратів тiazольного ряду. Розроблений метод глюкозилювання тiazолзаміщених хромонів. Досліджена взаємодія їх глюкозилюваних похідних з β -глюкозидазою. Виявлено, що ферментативний гідроліз досліджених сполук є реакцією другого порядку. Показано, що глюкозилювані хромони є потенційними зондами для виявлення β -глюкозидази. Запропоновані нові потенційні ліганди для іонів важких металів. Синтезовані та досліджені властивості понад 40 нових невідомих раніше речовин.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційної роботи опубліковано 1 патент України та 9 наукових праць, з яких:

- 2 статті, що входять до міжнародної наукометричної бази SCOPUS (1- Q2, 1- Q4)
- 3 статті в українських фахових виданнях
- 4 тези доповідей у матеріалах всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації

Загалом високо оцінюючи дисертаційну роботу Тарасенка Дмитра Олеговича, варто зазначити окремі побажання та дискусійні питання:

Стор. 5: «характер зв'язування з β -глюкозидазою в основному зумовлений взаємодіями Ван-дер-

Ваальса та **гідрофобними силами**»: виділене є некоректним висловом, краще користуватись терміном **гідрофобна взаємодія**.

Стор. 56: в українській хімічній термінології не ефір, а естер, якщо в цьому випадку - про боронові кислоти.

Підрозділ 5.1 (стор.138): Під час розробки методики глікозилювання досліджено обмежений набір катализаторів глікозилювання. Будова вихідних сполук дозволяла спробувати також катализатори кислотного характеру або $HgBr_2$.

Чому при квантово-хімічному моделюванні фотофізичних параметрів синтезованих вами сполук (розділ 4) був обраний функціонал електронної густини $b3lyp$, адже він вважається не завжди оптимальним для молекул з суттєвим внутрішньомолекулярним перерозподілом електронної густини при переході до електронно-збудженого стану?

В молекулах тіазольних 3-гідроксіхромонів атом бром у положенні 4 тіазольного циклу повинен створювати стеричні перешкоди планарності їхніх молекул, адже відстань O-Br є меншою за суму Ван-дер-Ваальсових радіусів цих хімічних елементів. Тим не менш, і за даними рентгеноструктурного аналізу, і за даними квантово-хімічних розрахунків, обговорювані бромпохідні є практично планарними. Чи є цьому раціональне пояснення?

Чому рентген наведений лише для 1 з продуктів, чи для усіх інших структура точно встановлюється спектральними методами аналізу?

Чому моделювання взаємодії з ферментом β -глюкозидазою наведено лише для флавонолів в той час як основною темою роботи є хромони, що містять тіазол.

Вказані зауваження, тим не менш, є суто технічними або носять характер побажань. Вони не зачіпають суті роботи, її принципових положень та висновків і не впливають на її високу оцінку та цінність.

Загальний висновок та оцінка дисертації

Загалом дисертаційна робота Дмитра Тарасенка являє собою самостійне, цілісне та завершене дослідження з хімії похідних тіазолу і бензімідазолу, яке виконане на високому сучасному рівні.

Поставлені задачі дисертаційного дослідження успішно реалізовані. Анотація повною мірою відповідає змісту дисертації і не містить інформації, яка була б відсутньою в роботі. Зроблені автором висновки є обґрунтованими. Анотацію та текст дисертації оформлено відповідно до вимог діючого Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів».

Вважаю, що дисертаційна робота Тарасенка Д.О. повністю відповідає 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 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний опонент:

завідувач лабораторії конденсованих гетероциклічних сполук

Інституту органічної хімії НАН України,

старший науковий співробітник,

доктор хімічних наук

Сергій БОГЗА

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 15:16:38 26.07.2024

Назва файлу з підписом: Відгук_Тарасенко Богза_pdf.pdf
Розмір файлу з підписом: 229.6 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Відгук_Тарасенко Богза_pdf.pdf
Розмір файлу без підпису: 171.7 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: БОГЗА СЕРГІЙ ЛЕОНІДОВИЧ
П.І.Б.: БОГЗА СЕРГІЙ ЛЕОНІДОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 2149900514
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 15:16:37 26.07.2024
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000008BB34D0182BE0105
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підписаний PDF-файл (PAdES)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (PAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00

Голові разової спеціалізованої вченої ради
Харківського національного університету імені
В.Н. Каразіна професору кафедри хімічного
матеріалознавства хімічного факультету
ІВАНОВУ Володимиру
майдан Свободи 4, м. Харків, 61022

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу

Тарасенка Дмитра Олеговича

«Модифікація карбонільних похідних тіазолу: синтез та властивості бензімідазолів та
хромонів»

подану на здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань 10 «Природничі науки»

за спеціальністю 102 «Хімія»

1. Актуальність обраної теми дисертації

Дисертаційна робота Тарасенка Д.О. присвячена синтезу та дослідженню властивостей похідних 2-тіазолілбензімідазолу та 2-тіазолілхромону. Підвищений інтерес до таких структур зумовлений тим, що згадані фрагменти входять до складу багатьох біологічно активних сполук та лікарських препаратів. Спектрально-люмінесцентні властивості імідазолів та хромонів теж привертають багато уваги через відносно високі квантові виходи та чутливість до властивостей середовища. Зокрема, завдяки наявності гідроксигрупи у положенні 3, що робить можливим внутрішньомолекулярний перенос протону у збудженому стані. Окрім того, наявність та вдале розташування атомів Нітрогену та Сульфуру у молекулі тіазолхромону надає комплексоутворюючі властивості по відношенню до іонів металів. Таким чином, перелічений комплекс характеристик робить сполуки на основі цих молекулярних блоків перспективними люмінесцентними зондами по відношенню до широкого кола субстратів. Відомі люмінесцентні зонди, що використовуються, наприклад, для визначення рН внутрішньоклітинного середовища або детектування різноманітних полютантів у навколишньому середовищі.

Створення бібліотек білдінг-блоків, що містять легко модифіковані функціональні групи, є окремою та надзвичайно важливою задачею синтетичної органічної хімії. Один з ключових білдінг-блоків дисертаційної роботи, а саме похідні тіазолу, що містять формільну групу у положенні 5, має обмежену синтетичну доступність. Це зумовлює актуальність пошуку нових шляхів для їх отримання.

З огляду на викладені аргументи, дисертаційна робота Тарасенка Д.О. є перспективним та актуальним дослідженням, наукове обґрунтування теми якого не викликає жодних сумнівів.

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

Дисертаційна робота є складовою частиною гранту № 02.2020/0016 Національного фонду досліджень України, № держреєстрації 0120U105227 (Індикатори на основі похідних хромону для флуоресцентного визначення активності β -глікозидаз).

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

Наведений автором літературний огляд узагальнює літературні дані з наявних методів синтезу 5-формілітазолів, бензімідазолів та хромонів, отримання їх глікозил-похідних, а також розглядає специфічні властивості описаних класів сполук. Детально розглянуто реакцію Стілле, механізм та відомі межі її застосування. Експериментальна частина базується на використанні сучасних методів і прийомів органічного синтезу. Структуру та чистоту одержаних автором сполук було досліджено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу, для деяких сполук одержано дані РСА. Значна увага приділяється методам UV-Vis та флуоресцентній спектроскопії, як основному інструменту для визначення кількісних параметрів взаємодії рецептор-субстрат.

4. Загальна оцінка роботи

Дисертаційну роботу викладено на 194 сторінках машинописного тексту. Вона складається зі вступу та 5 розділів, розділи 2-5 присвячено експериментальній частині роботи. Кожен з розділів містить проміжні висновки. Робота завершується загальними висновками та списком використаних джерел (263 найменування). У додатки винесено перелік публікацій здобувача.

У першому розділі зроблено узагальнення актуальних літературних даних стосовно відомих синтетичних прийомів для одержання 5-формілітазолів та синтезу на їх основі бензімідазолів та хромонів. Докладно розглянуто сучасні методи C–C каплінгу, їх переваги та недоліки. Особлива увага приділяється добре відомій реакції Стілле, яка до цього часу не використовувалася для синтезу обраного кола цільових об'єктів дослідження.

Другий розділ є початком експериментальної частини, який присвячено вивченню поведінки 2,4-дигалогенотіазолів в умовах реакції Стілле. Автором проведено скринінг паладійвмісних каталізаторів, вивчено вплив природи атома галогену та ідентифіковано побічні продукти реакції. Оптимізовану методику було далі модифіковано, що дозволило здійснити масштабування реакції.

Третій розділ присвячено одержанню та вивченню властивостей сполук, що одночасно містять фрагменти тiazолу та бензімідазолу. Автором отримано 6 нових похідних бензімідазолу, що містять у положенні 2 залишки тiazолу з діалкіламіно- та галогенозамісниками. Як вихідні сполуки автором використано формілтiazоли, які було описано у попередньому розділі. Для синтезованої незаміщеної модельної сполуки досліджено спектральні властивості, а також на якісному рівні вивчено її комплексоутворювальні характеристики з низкою катіонів металів. Помітна селективність до катіонів магнію та кадмію вказує на перспективність такого каркасу для створення флуоресцентних зондів.

Четвертий розділ є найбільшим. Використовуючи нові формілтiazоли, автором одержано серію нових хромонів та флавонолів. Додатково, для вивчення механізму взаємодії синтезованих флавонів з потенційним рецептором, було синтезовано модельні сполуки та докладно вивчено їх спектральні властивості, а також кількісно виміряно параметри їх зв'язування з цільовою β -глюкозидазою. Вивчено спектральні властивості синтезованих хромонів. Значна частина присвячена молекулярному моделюванню взаємодії флавонолів з β -глюкозидазою. Для однієї з цільових сполук було одержано дані РСА з метою вивчення стеричного впливу атому галогену на спряжену систему молекули. Синтетичній частині передують підрозділ квантово-хімічних розрахунків структури тiazолілхромонів. За їх допомогою автор оцінює співвідношення конформацій, довжини та енергії зв'язків у розчині, що пояснює їх спектральні властивості.

Останній розділ присвячено синтезу відповідних глюкозильованих похідних, вивченню кінетики взаємодії з цільовим ферментом методом флуоресцентної спектроскопії. Наведені в цьому ж розділі результати молекулярного докінгу пояснюють отримані вище кінетичні результати.

5. Достовірність та наукова новизна одержаних результатів

Достовірність отриманих результатів сумнівів не викликає, що випливає з надійності проведення експерименту і використання сучасних фізико-хімічних методів аналізу, зокрема, ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, молекулярного моделювання, рентгеноструктурних досліджень. Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам.

Автором виконана робота із синтезу та вивчення властивостей нових хромонів та флавонолів, що містять фрагмент тiazолу. Для цього було одержано низку 5-формілтiazолів з використанням двох синтетичних підходів. З використанням цих субстратів вивчено реакцію крос-каплінгу та виявлено, що найкращим варіантом є реакція Стілле, що є першим прикладом для такого типу субстратів. Розроблений автором протокол було оптимізовано, що дозволило

масштабувати синтез та одержати препаративні кількості кінцевих продуктів. Одержані 2-(тіазол-5-іл)бензімідазоли виявились потенційно перспективними для дизайну на їх основі люмінесцентних зондів на катіони магнію та кадмію. Вперше синтезовано 2-тіазоліл-3-гідроксихромони, які здатні утворювати комплекси з бета-глюкозидазою. Процес комплексоутворення було кількісно охарактеризовано люмінесцентною спектроскопією, що робить ці сполуки потенційними зондами для вимірювання ферментної активності. У подальшому на їх основі синтезовані відповідні глюкозиди за оптимізованим автором методом, та показана можливість їх застосування для кількісного визначення активності ферменту. Завдяки спектральним особливостям, деякі сполуки не потребують використання додаткового стандарту, що беззаперечно є суттєвою перевагою. Отримані результати автор підтверджує за допомогою теоретичних методів – молекулярного докінгу та квантово-хімічних розрахунків.

Отже, наукова новизна та практична значимість отриманих результатів також сумнівів не викликає.

6. Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, з яких: 5 статей у наукових фахових журналах, таких як «RSC Advances», «Functional Materials», один патент та 4 тези доповідей на Всеукраїнських наукових конференціях. Дисертація Тарасенка Дмитра Олеговича є завершеною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що в сукупності є важливими для продовження розвитку хімії формілітіазолів, хімії гість-хазяїн та біохімії.

7. Оцінка змісту дисертації

Позитивною особливістю даної дисертації є відсутність непотрібного матеріалу, такого як малюнки спектрів, таблиці з координатами атомів та інше. Невеликий вступ на початку кожного розділу полегшує сприйняття подальшого матеріалу, те саме стосується проміжних висновків наприкінці кожного розділу.

Найважливішими досягненнями дисертанта є наступні результати:

- Тарасенко Дмитро Олегович вперше застосував реакцію Стіллі у присутності сокаталізатора для синтезу гетарил-5-формілітіазолів;
- одержано низку 2-тіазолілбензімідазолів, спектральні та комплексоутворювальні властивості яких відкривають перспективу створення на їх основі люмінесцентних зондів на катіони Cd^{2+} та Mg^{2+} ;

- оптимізовано відомий метод глюкозилування та одержано низку похідних хромонів, які було успішно застосовано для кількісного визначення ферментативної активності люмінесцентним методом.

8. Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації

1. В розділі 2 автор описує проблему відтворюваності виходів при масштабуванні синтезу. Проте жодних пояснень цьому немає.
2. Експериментальні частини розділів 2–4 для деяких сполук не містять або температур плавлення, або даних елементного аналізу, або одночасного обох. Для сполук **32** наведено максимуми поглинання та люмінесценції, але не вказано розчинник. Для цих же сполук вказано точне значення $T_{пл}$ з позначкою «розпад», що неможливо. У розділі 5 для сполук **33e** та **34b** немає навіть ЯМР спектру без жодних пояснень.
3. Висновок 4 у розділі 2 можна прибрати, оскільки це лише констатація факту, а значних успіхів у вирішення цієї проблеми немає.
4. Наведено багато міркувань про зв'язування катіонів металів з досліджуваними субстратами та кореляція з їх радіусами, проте самі радіуси для обраного розчинника автор не наводить. Віднесення катіону магнію до м'яких кислот Льюїса також виглядає сумнівним. Наводиться гіпотеза, що Стоксів зсув є пропорційний силі зв'язування з катіоном, проте кількісних даних немає, константи не визначались.
5. У розділі 4 автор зазначає важливість пошуку нових методів синтезу хромонів, в той же час синтез сполук **27** відбувається за відомою понад 10 років методикою.
6. Твердження щодо впливу бензилоксигрупи на швидкість гідролізу є лише припущенням, можуть бути і інші чинники. Чому автор не одержав подібний субстрат з наприклад, метоксигрупою? Це дозволило б зробити чіткіші висновки.
7. Карта електростатичного потенціалу субстратів у розділі 5 без накладання відповідної карти або структурних елементів кишені рецептора є малоінформативною, адже читачу важко зробити якісь висновки щодо комплементарності.
8. Рукопис містить помітну кількість друкарських помилок, крапок після скорочень величин, застарілих назв реагентів, некоректно застосованих термінів, що іноді ускладнює сприйняття матеріалу.
9. Зміст містить посилання на синтез кожної синтезованою сполуки, а це приблизно 3 сполуки на сторінку, що займає невиправдано багато місця. Доцільно було б узагальнити та скоротити.

10. Схеми реакцій виконано щонайменше у трьох різних стилях, добре було б витримувати одноманітність.

Проте наведені вище зауваження/побажання не впливають на висновок щодо її загального високого рівня.

Загальний висновок

Дисертаційна робота **Тарасенка Дмитра Олеговича** «Модифікація карбонільних похідних тіазолу: синтез та властивості бензімідазолів та хромонів» є самостійним, завершеним науковим дослідженням та вагомим внеском у сучасну органічну, фізичну та аналітичну хімію. Актуальність обраної теми досліджень, обґрунтованість наукових положень та висновків і запропонованих автором рекомендацій, сформульованих у дисертації, достовірність та наукова новизна одержаних результатів, повнота їх викладу в опублікованих працях свідчать про наукову самостійність автора, високий рівень підготовленості дослідження. Одержані автором результати забезпечують вирішення актуального наукового завдання в галузі 10 Природничі науки.

Дисертаційна робота **Тарасенка Дмитра Олеговича** «Модифікація карбонільних похідних тіазолу: синтез та властивості бензімідазолів та хромонів» 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 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний опонент:

доцент кафедри супрамолекулярної хімії

Навчально-наукового інституту високих технологій

Київського національного університету

імені Тараса Шевченка

кандидат хімічних наук

Олександр ЛЯПУНОВ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 13:04:06 26.07.2024

Назва файлу з підписом: Ляпунов_Тарасенко_3.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 226.0 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Ляпунов_Тарасенко_3.pdf
Розмір файлу без підпису: 253.3 КБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ЛЯПУНОВ ОЛЕКСАНДР ЮРІЙОВИЧ
П.І.Б.: ЛЯПУНОВ ОЛЕКСАНДР ЮРІЙОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 2875403194
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 13:04:05
26.07.2024
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000005546740137414405
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00