



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, 01601 тел. 239-33-33

01.02.2017 № 01/100-08

На № _____

На здобуття щорічної премії
Президента України
для молодих учених

ДОВІДКА

про творчий внесок Михайлюка Павла Костянтиновича до циклу робіт «Флуоровмісні амінокислоти, аміни та діазоалкани: синтез та застосування в медичній хімії і агрохімії»

Старший науковий співробітник Михайлюк П. К. є молодим науковцем, спеціалістом з флуороорганічної хімії. Він зарекомендував себе як висококваліфікований спеціаліст, що має належні навички наукової роботи, високу теоретичну підготовку, значний досвід роботи та активно займається науковими дослідженнями. У Михайлюка П. К. опубліковано 1 монографію, 1 міжнародний патент, 97 наукових статей, усі з них у провідних міжнародних фахових журналах, які входять до міжнародної наукометричної бази даних Scopus, *h*-індекс 16. Він бере участь у роботі міжнародних та національних наукових конференцій, має 59 тез конференцій. Його дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук прийнята до захисту спеціалізованою вченою радою Д 26.001.25 Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

До циклу робіт «Флуоровмісні амінокислоти, аміни та діазоалкани: синтез та застосування в медичній хімії і агрохімії» включено 1 монографію, 1 міжнародний патент, 36 наукових статей та 10 тез конференцій, опублікованих у період з 2009 по 2015 рік. Весь цей час Михайлюк П. К. працював у НДЧ хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Представлені роботи стосуються розробки стратегій синтезу нових конформаційно обмежених флуоровмісних аналогів природних амінокислот для досліджень мембраноактивних пептидів методом ¹⁹F-ЯМР, а також структурно різноманітних флуоровмісних амінів і діазоалканів як цінних будівельних блоків для одержання на їх основі біологічно активних молекул. Михайлюком П. К. особисто була отримана ціла низка важливих результатів, серед яких:

1. Проведено дизайн та синтезовано серію флуоровмісних моно- та біциклічних конформаційно обмежених амінокислот на основі циклопропану, циклобутану, циклогексану, біцикло[1.1.1]пентану, біцикло[2.2.2]октану та азабіцикло[3.1.0]гексану як міток ¹⁹F-ЯМР для заміни залишків природних амінокислот: Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Ser, Thr, Pro.

2. Для ряду одержаних амінокислот (3-CF₃-біциклопент[1.1.1]-1-илгліцину, 1-аміно-3-гідрокси-3-CF₃-циклогексанкарбонової кислоти, 1-аміно-3-(4-флуорофеніл)циклобутан карбонової кислоти, 6,6-дифлуоро-2-аза-біцикло[3.1.0]гексан-3-карбонової кислоти, 2-аміно-(4-флуоробіцикло-[2.2.2]окт-1-ил)ацетатної кислоти та 4-CF₃-проліну) продемонстровано сумісність зі стандартними методами твердофазного пептидного синтезу, що дало можливість одержання ¹⁹F-мічених пептидів та дослідження їх будови за допомогою методу твердотільного ¹⁹F-ЯМР. Встановлено, що одержані амінокислоти є перспективними ¹⁹F-ЯМР мітками, адже структури мічених пептидів не набувають змін через конформаційно обмежений бічний ланцюг.
3. На прикладі 1-аміно-4,4-дифлуороциклогексанкарбонової кислоти досліджено вплив атома Флуору на властивості молекули. Встановлено, що введення Флуору не змінює геометрію молекули, але впливає на рK_a (підвищує кислотність карбоксильної функції та знижує основність атома Нітрогену) та збільшує ліпофільність молекули.
4. Розроблено практичні синтетичні підходи для одержання ряду біциклічних флуоровмісних амінів – аналогів піперидину, піролідину та азепану, а також мультиграмові синтетичні підходи до ізомерних як рацемічних, так і енантімерно чистих 2- і 3-CF₃-морфолінів.
5. На прикладі ізомерних CF₃-морфолінів досліджено вплив трифлуорометильної групи на їх властивості і показано, що введення CF₃-замісника не змінює геометрію морфолінового фрагмента, але знижує основність і збільшує ліпофільність молекул.
6. Розроблено надійну процедуру двохетапного мультиграмового одержання трьох ізомерних C-(2,2,2-трифлуоретил)анілінів і практичний загальний підхід до ізомерних (3,3,3-трифлуоропропіл)анілінів.
7. Показано, що генерування *in situ* ряду діазоалканів (CF₃CHN₂, C₂F₅CHN₂, HCF₂CF₂CHN₂, CF₂HCHN₂, NCCN₂) з подальшим введенням в реакцію з алкенами/алкінами є ефективним способом одержання цінних піразолів та піразолінів з різними флуоровмісними замісниками. Розроблені процедури є високопрактичними, оскільки не вимагають виділення потенційно токсичних і вибухонебезпечних газоподібних діазосполук, не потребують застосування інертної атмосфери, каталізаторів та особливої підготовки розчинників, також легко масштабуються, що дозволяє отримувати граміві кількості продуктів.
8. Експериментально підтверджено, що взаємодія генерованих *in situ* флуоровмісних діазоалканів з електронодефіцитними алкенами/алкінами належить до I типу реакцій [3+2]-циклоприєднання, яке прискорюється електроноакцепторними- та уповільнюється електронодонорними замісниками



Л. В. Губерський

Л. В. Губерський