

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Синенка Віталія Олеговича** «Одержання нових біологічно активних 1,3-тіазолів з використанням літіюючих агентів», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 — біоорганічна хімія.

### **Актуальність вибраної теми.**

Синтез нових низькомолекулярних синтонів гетероциклічної природи є актуальним завданням сучасної органічної та біоорганічної хімії. Це в повній мірі відноситься і до похідних 1,3-тіазолу, що викликано широким спектром біологічної активності як природних, так і синтетичних сполук на його основі. Особлива увага на сьогоднішній день приділяється отриманню поліфункціональних 1,3-тіазолів, які можуть бути використані для подальшої модифікації з метою отримання бібліотек для скринінгу і пошуку серед них біологічно активних сполук. Методи синтезу похідних 1,3-тіазолу можна розділити на дві групи: (1) циклізації ациклічних реагентів з утворенням тіазольного циклу з певними замісниками в положеннях 2, 4 і 5; (2) безпосереднє введення функціональних груп у сформовану тіазольну систему. Оскільки вже синтезовано велику кількість різноманітних тіазольних білдінг-блоків, комерційно доступних, або які легко отримати, то для одержання нових функціоналізованих тіазолів все частіше використовується функціоналізація вже сформованого 1,3-тіазольного гетероциклу. Серед різних підходів до функціоналізації 1,3-тіазолів металювання являється найбільш потужним методом. Він дає можливість синтезувати такі тіазоли, які не можуть бути отримані іншими методами.

Дослідження проводилось у відповідності до плану науководослідних робіт в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2013-2016 рр.: «Синтез та дослідження нових

похідних азотистих гетероциклів – потенційних біоактивних сполук» (тема 2.1.10.11-10, № держреєстрації 0110U000373), «Синтез нових біоактивних похідних азагетероциклів та дослідження їх властивостей» (тема 2.1.10.11-15, № держреєстрації 0115U002587), «Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей та механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук» (тема ЦНП 9.1-12, № держреєстрації 0112U002657).

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Аналіз матеріалів дисертації в цілому показує, що всі розділи досліджень виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Будова всіх синтезованих сполук надійно доведена комплексними спектральними даними [ІЧ та ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ ], хромато-мас-спектроскопія, елементним аналізом та тонкошаровою хроматографією на силікагелі. Сукупність хімічних перетворень, спектральних характеристик та хроматографічних даних переконливо підтверджує будову, чистоту та індивідуальність синтезованих сполук. Фармакологічний скринінг отриманих сполук проведено з використанням загальноприйнятих методик, одержані результати можна вважати надійними.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих результатів. Слід відмітити, що зміст наукових робіт і автореферат повністю відповідають змісту дисертаційної роботи.

Загальні висновки до дисертації викладені чітко, коректно, стисло і науково обґрунтовано. Вважаю, що достовірність результатів і висновків не викликає сумніву.

**Новизна дисертаційних досліджень.**

Запропоновано загальний підхід для отримання похідних 1,3-тіазолу з гідроксиалкільними замісниками в положеннях 2 і 5 кільця, що було

використано для синтезу невідомих раніше діолів, які містять первинну або вторинну спиртові групи.

Вивчено реакції СН-літіювання і бром-літій обміну в 1,3-тіазольному кільці з метою отримання нових похідних тіазолу. Розроблено препаративні методи синтезу невідомих раніше ди- та трифункціональнозаміщених 1,3-тіазолів.

Синтезовано ряд невідомих раніше ізомерних дифункціоналізованих 1,3-тіазолів, що є цінним для подальшої модифікації та біологічних випробувань.

Вперше досліджено реакції літіювання 2-бromo-4-(1,3-діоксолан-2-іл)-1,3-тіазолу за допомогою дізопропіламіду літію в положення 5 тіазольного кільця та дилітіювання за допомогою трет-бутиллітію в положення 2 та 5. Останній випадок є першим прикладом одночасного СН-літіювання та бром-літій обміну в 1,3-тіазольному циклі. При обробці утворених літійованого та дилітійованого тіазолів різними електрофілами синтезовано з високими виходами ряд невідомих раніше трифункціоналізованих 1,3-тіазолів.

Проведена модифікація отриманих сполук фармакофорними групами, в результаті отримано нові похідні 1,3-тіазолу, які представляють інтерес як потенційні біоактивні речовини.

З метою пошуку речовин, активних проти штамів *Mycobacterium tuberculosis*, було проведено QSAR прогнозування, відібрано та синтезовано ряд нових функціоналізованих тіазолів, що містять в своєму складі залишок ізоніазиду.

Проведено первинні біологічні дослідження ряду синтезованих похідних 1,3-тіазолу. Серед них знайдено сполуки, які проявляють протитуберкульозну активність проти штаму H37Rv та мультирезистентного штаму (HR), а також протипухлинну активність проти різних ліній ракових клітин.

**Практична цінність роботи.**

В здебільшому робота носить більш академічний та фундаментальний характер. Проте варто відмітити і її практичну цінність, яка полягає в розробці зручних препаративних методів синтезу ряду нових ди- та трифункціональнозаміщених 1,3-тіазолів, модифікації їх фармакофорними замісниками. Серед синтезованих сполук знайдені речовини, які проявляють протитуберкульозну та протиракову активність.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.**

За матеріалами роботи опубліковано 10 праць, з них 6 статей у провідних фахових журналах та 4 тез наукових доповідей.

Матеріали дисертації доповідались на Українських конференціях.

### **Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.**

Дисертація Синенка В. О. викладена на 151 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та переліку літературних джерел (177 найменувань). Вона містить 18 таблиць, 22 схеми та 2 рисунки. Робота оформлена охайно, написана гарною українською мовою та легко читається. Усі формальні вимоги та рекомендації щодо оформлення кандидатських дисертацій витримано.

Вступ за змістом і об'ємом відповідає існуючим вимогам. У першому розділі «Функціоналізація 1,3-тіазольного гетероциклу з використанням металюючих реагентів» (огляд літератури) автор послідовно і критично аналізує стан літератури до 2017 р. щодо синтезів функціоналізованих 1,3-тіазолів з використанням металюючих реагентів.

В цілому огляд побудований на значному фактичному матеріалі (104 посилань), який вдало класифіковано, справляє враження про дисертанта, як зрілого високопрофесійного науковця.

В другому розділі «Синтез нових функціоналізованих 1,3-тіазолів з використанням літіюючих реагентів» описані нові підходи до синтезу

невідомих раніше 2,5- та 2,4-дифункціоналізованих, і трифункціоналізованих 1,3-тіазолів з використанням літіюючих реагентів.

Третій розділ «Модифікація 1,3-тіазолів фармакофорними замісниками» присвячений синтезу нових похідних 1,3-тіазолу які містять фармакофорні замісники.

В четвертому розділі приведені біологічні властивості нових синтезованих сполук.

Автореферат написаний за діючими вимогами і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Необхідно зазначити, що наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які запропоновані в дисертаційній роботі, цілком обґрунтовані і не викликають жодних сумнівів. Щодо змісту дисертації є наступні зауваження:

1. В ході роботи було отримано значну кількість як первинних, так і вторинних тіазоловмісних спиртів, але заміна гідроксильної групи на атом хлору була проведена лише на первинних спиртах. Бажано було би таку заміну провести і на вторинних тіазоловмісних спиртах.

2. В підрозділі 2.3 описано синтез трифункціоналізованих 1,3-тіазолів, які містять в положенні 4 діоксолановий замісник, але не проводилося зняття діоксоланового захисту з утворенням відповідних альдегідів.

3. На схемах 2.10 та 2.11 для введення альдегідної групи було використано в якості електрофільного агенту морфолін-4-карбальдегід, а на попередніх схемах для цього використовувався диметилформаїд. Чи є принципова різниця у використанні того чи іншого електрофільного агенту?

4. В розділі 3 описано конденсації тіазоловмісних альдегідів з фенілгідрaziном, ізоніазидом та N-заміщеними роданінами, в результаті таких реакції можливе утворення 2 просторових ізомерів, тому бажано було б провести також і рентгеноструктурний аналіз отриманих сполук.

5. В роботі було отримано сполуки які проявили високу протитуберкульозну активність. Бажано було б провести дослідження їх токсичності на теплокровних тваринах, а не лише на *Daphnia magna*.

Однак, ці недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Синенка Віталія Олеговича, оскільки вони не ставлять під сумнів основні наукові висновки та положення, винесені на захист.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.**

Вважаю, що дисертаційна робота Синенка В. О. «Одержання нових біологічно активних 1,3-тіазолів з використанням літіюючих агентів» є закінченою самостійною науковою роботою та повністю відповідає вимогам щодо дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Завідувач відділу медичної хімії  
ДУ «Інститут фармакології  
та токсикології НАМН України»,  
доктор фармацевтичних наук, професор



А. М. Демченко

|  |                            |
|--|----------------------------|
| ДЕРЖАВНА УСТАНОВА<br>ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ<br>НАМН УКРАЇНИ |                            |
| Підпис   | <i>проф. Демченко А.М.</i> |
| Засвідчую  |                            |
| Учений секретар  | <i>М.Ф.Н. Демченко</i>     |
| "12" жовтня  | 2018 р.                    |

