

ВІДГУК

офіційного опонента Короткіх Миколи Івановича
на дисертацію Качасової Марини Володимирівни “Синтез та властивості нових біоактивних
похідних 1,3-оксазолу”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Актуальність роботи. Робота Качасової М.В. присвячена синтезу та вивченню властивостей нових біоактивних похідних 1,3-оксазолу. Актуальність роботи пов’язана з перспективністю оксазолів для пошуку нових біологічно активних речовин та ліків. Відомі високоактивні сполуки даного класу з протипухлинною та противірусною активністю. Між тим, немає надійних даних про зв’язок біоактивності та структури, мало відомостей про механізм цієї дії. З іншого боку, синтез похідних ряду оксазолу досліджено також недостатньо, особливо синтез сульфанільних, сульфонільних та сульфоніламідних похідних оксазолу, що містять електроноакцепторні групи. Тому постановка задачі по створенню підходів до синтезу таких похідних та вивченню їх властивостей є повністю обґрунтованою, а тема дисертації актуальною.

Структура роботи. Дисертація складається зі вступу, огляду літературних джерел (розділ 1), обговорення результатів експериментів і експериментальної частини (розділи 2,3), вивчення біологічної активності синтезованих сполук (розд. 4), висновків, списку цитованих літературних джерел (322 наймен.).

В першому розділі дисертації дається детальний аналіз літературних джерел з синтезу та властивостей 5-аміно-, 5-меркапто- та 5-сульфонільних похідних оксазолу.

В другому обговорюється синтез нових 5-аміно-, 5-меркапто- та 5-сульфонільних похідних оксазолу, отриманих для вивчення біологічної активності.

Третій розділ присвячено вивченням реакцій циклізації 4-карбалокси-5-(аміноазоліл)-сульфоніл-похідних оксазолів в конденсовані трициклічні системи. Другий та третій розділи дисертації містять також експериментальні синтетичні методики.

У четвертому розділі розглянуто результати вивчення біологічної активності синтезованих сполук. Розділ містить також методики біологічних досліджень.

Найважливіші результати і новизна роботи. В роботі синтезовано нові похідні 5-аміно-, 5-меркапто- та 5-сульфонільних похідних оксазолу. 5-Аміно-похідні одержано реакцією N-β,β-дихлоретеніламідів з амінами, 5-сульфанильні – реакцією N-β,β-дихлоретеніламідів з тіофенолами, 5-сульфоніламідні похідні оксазолів було синтезовано на основі N-β,β-дихлоретеніламідів взаємодією їх з NaSH та бензилхлоридом, хлоруванням проміжної бензилсульфанильної похідної у водному розчині оцтової кислоти. Одержані таким чином сульфохлориди піддавали реакції з амінами з утворенням відповідних сульфоніламідів. Для

отримання 4-сульфоніламідних похідних оксазолів використано реакцію – N-(α -хлорфенацил)амідів з бензилмеркаптаном та далі окислення та амінування 4-сульфохлоридів вели як у попередній схемі.

Досліджено циклізацію 4-естерних похідних 5-аміноазолсульфоніламідів оксазольного ряду під дією основ. В результаті реакції під дією гідриду натрію отримано трициклічні оксазоло[5,4-d]піразоло[1,5-а]піримідин-9-они **3.2-3.4** та оксазоло[5,4-d][1,2,4]-триазоло[1,5-а]піримідин-9-они **3.5-3.7**. Виділено проміжні сполуки в синтезі оксазоло[5,4-d]піразоло[1,5-а]піримідин-9-онів – 4-карбометокси-5-піразоліламінооксазоли **3.8-3.10**. Запропоновано імовірний механізм реакції циклізації з перегрупуванням Смайлса, який містить відщеплення протону від аміноазольного фрагменту, циклізацію з утворенням спіросполуки **B**, розщеплення останньої до сульфінатної похідної **C**, відщеплення SO₂ та циклізацію гетероциклічного імід-аніону **D** (схема 3.2).

Проведені детальні дослідження біологічної активності синтезованих сполук – протипухлиникої, противірусної та антимікробної дії, рістрегулюючої активності та дії на зростання кількості фотосинтетичних пігментів на ріпаку. Здійснено QSAR-дослідження протипухлиникої активності похідних оксазолів на великому базисі сполук, використовуючи індекс Дайса та відомий набір інгібіторів тубуліну. Ряд сполук запропоновано для дослідження протипухлиникої активності. Здійснено дослідження молекулярного докінгу синтезованих сполук **2.89-2.91**, **2.95**, **4.1** і **4.2** в колхіцин-зв'язуючий активний центр тубуліну, який показує значну енергію зв'язування досліджуваних сполук.

Проведено скринінг 5-амінооксазол-4-карбонітрилів за їх протипухлиникою дією. Показано залежності активності від різних факторів структури на різних лініях лейкемій, недрібноклітинного раку легень, товстого кишечника, меланоми, раку центральної нервової системи та ін.

На 60 лініях ракових клітин показано, що деякі синтезовані сульфаниламідні сполуки ряду оксазолу виявляють високий рівень протипухлиникої активності (особливо високий **4.1**, **4.2**), який перевищує такі для відомих препаратів аналогічної дії (тамоксифен, акарабрутиніб, бісульфан та ін.). Достатньо високу активність проявляють арилсульфонільні сполуки **2.76-2.82**, на окремих лініях сульфоніламідні похідні **4.3-4.7**.

Новий і дуже цікавий підхід для передбачення рівня протипухлиникої активності запропоновано на основі квантово-хімічних розрахунків параметру $\phi_0 = (\epsilon_{\text{НВМО}} - \alpha)/(\epsilon_{\text{НВМО}} - \epsilon_{\text{ВЗМО}})$. Для сульфонільних похідних оксазолів ці показники часто бувають менше 0,5 (досягають 0,43-0,46), що відповідає високій протипухлиникої активності сполук і

підтверджено експериментально на ряді сполук (2.69, 2.76 – 2.79, 2.82, 4.3) при вивченні міtotичної активності (найменший показник $\phi_0 = 0.431$ і одна з найвищих активностей знайдені для сполуки 2.82 (рис. 4.15).

Знайдено противірусну активність похідних оксазолів. Особливо високою вона виявилася для сполук 2.57, 2.95 ($SI_{50} > 3125$ і >1818 відповідно), перевищуючи рівень такої для відомих препаратів ацикловіру та ганцикловіру щодо цитомегаловірусу людини, сполуки 4.7,4.8 щодо віrusу папіломи людини ($SI_{50} > 20$ і >41 відповідно).

Встановлено, що антимікробна активність деяких з синтезованих сполук, що досліджувалися, є незначною.

Виявлено рістстимулюючу дію та зростання кількості фотосинтетичних пігментів при застосуванні похідних оксазолів для рослин ріпака.

Практичне значення роботи полягає в розробці препаративних методик синтезу нових сульфанільних, сульфонільних та сульфоніламідних похідних оксазолу, трициклічних конденсованих систем оксазоло[5,4-d]азоло[1,5-а]піrimідин-9-онового рядів. На ряді похідних виявлено високу протипухливинну та противірусну активність оксазолів, що відкриває шляхи для пошуку і створення нових високоактивних ліків.

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 хроматомас-спектрометрії, елементного аналізу. Будову З сполук підтверджено методом Х-променевої дифрактометрії, що є свідоцтвом високої якості роботи. В біологічній частині проведено QSAR- та COMPARE-аналізи молекулярний докінг, квантохімічні розрахунки для передбачення активності синтезованих сполук.

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

Повнота викладу основних результатів дисертації. Дисертація Качаєвої М.В. є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що в сукупності є важливими для розвитку хімії оксазолів. Зміст роботи повністю відповідає спеціальності 02.00.10 „біоорганічна хімія”, в повній мірі відображені в опублікованих працях і відповідає змістові автореферату. За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, в тому числі 8 статей в українських та міжнародних фахових журналах, 6 тез доповідей у збірках матеріалів міжнародних та українських конференцій, одержано патент України на корисну модель. Статті опубліковані в таких відомих журналах, як Int. J. Cur. Res., Cur. Chem. Let., Med. Chem. Res., Polycycl. Arom. Comp. та ін.

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 (дуже рідко) допускає деякі помилки або неточності.

1) Автор наводить кристалографічні характеристики сполук **2.93**, **2.99**, **3.7** та вказує окремі параметри молекул (зокрема, внутрімолекулярні відстані між атомами в структурі, водневі зв'язки, окремі двогранні кути (с. 64, 92), але, на жаль, не наводить систематично основні параметри молекул (довжини зв'язків C=O, C=C, C=N та ін. характерних груп, кути між зв'язками). Це дещо обмежує уявлення про структури сполук.

2) На с. 82–88 та в інших місцях експериментальної частини не дається інтерпретації хоча б деяких сигналів ^{13}C ЯМР спектрів.

3) В оцінці показників ϕ_0 показані точні величини тільки для сполук **4.8-4.17** та **2.76**. Для інших дається приблизний рівень ($> 0,5$ або $< 0,5$). Це не дозволяє повністю оцінити картину відповідності ϕ_0 та протипухлиної активності. Зокрема, цікаво було б знати величини ϕ_0 для сполук **4.1** і **4.2** та кореляцію величин ϕ_0 з індексами протипухлиної (або міtotичної) активності.

4) Не тільки показники ϕ_0 , а й $\varepsilon_{\text{ВЗМО}}$ на деяких прикладах непогано узгоджуються з протипухлиною активністю. Чи не достатньо використовувати саме $\varepsilon_{\text{ВЗМО}}$ для передбачення протипухлиної активності?

5) За даними роботи енергія зв'язування сполук **2.89-2.91**, **2.95**, **4.1**, **4.2** з колхіцин-зв'язуючим центром тубуліну складає відповідно -7,7, -7,8, -6,8, -8,3, -7,3, -8,4 ккал/моль, що не повністю відповідає рівню активності (наприклад, для сполуки **2.95** така повинна бути майже рівною з **4.2**). Теж можна сказати і про докінг в інші центри. Чи можна в такому разі говорити про корисність молекулярного докінгу для відбору потенційно активних сполук?

6) В роботі іноді зустрічаються деякі неточності або описки:

С. 64. «Арильний цикл С(4)-С(9) та група С(О)ОМе обертаються відносно 1,3-оксазольного циклу на $13,67(15)$, $29,75(16)^\circ$ відповідно». Мабуть точніше було сказати «поворнуті».

С. 93. На схемі 3.2 інтермедіат С слід було б представити в сульфінатній формі $-\text{S}(\text{O})\text{O}^-$, хоча зрозуміло, що наведена форма $-\text{S}^-\text{O}_2^-$ є резонансною (але менш значимою).

С. 147. «... $\varepsilon_{\text{ВЗМО}}$ і $\varepsilon_{\text{НВМО}}$ – це відповідно потенціал іонізації і спорідненість до електрона...». Хоча така трактовка зустрічається в літературі, все ж таки ці величини різні принаймні за знаком ($\varepsilon_{\text{ВЗМО}}$ негативне, а потенціал йонізації завжди позитивний, бо на відрив електрона від атома витрачається енергія; спорідненість до електрона часто буває

негативною, бо при приєднанні електрона виділяється енергія, але буває і позитивною для електронодонорних сполук).

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 З сполук методом X-променевої дифрактометрії, що підтверджує високу якість результатів. Чудово виглядає біологічна частина, де не тільки знайдена висока активність синтезованих сполук, а й наведені шляхи передбачення її рівня.

Загальні висновки. Дисертація Качаєвої М.В. відноситься до кращих кандидатських робіт з біоорганічної хімії. В ній зроблено певний внесок в розвиток хімії похідних оксазолу, вивчено їх синтез та властивості, в т.ч. біологічні. Виконання дослідження дозволило знайти високоактивні сполуки з протипухлинною та противірусною активністю, зрозуміти деякі фактори впливу структури на активність, розробити новий квантово-хімічний підхід до оцінки рівня протипухлинної активності, що важливо для пошуку в майбутньому нових кращих препаратів.

В цілому, слід визнати, що дисертація Качаєвої Марини Володимирівни “Синтез та властивості нових біоактивних похідних 1,3-оксазолу”, за актуальністю обраного напрямку, рівнем визначених завдань, методами їх вирішення, обсяgom 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 - Качаєва Марина Володимирівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

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

М.І.Короткіх

