

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Карпенка Юрія Вікторовича «Синтез і властивості нових 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 при Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Пошук нових біологічно активних сполук залишається найбільш важливим, перспективним та привабливим напрямком в сучасному органічному синтезі, що стимулює розвиток препаративних та доступних методів їх синтезу. Об'єднання в одній молекулі двох фармакофорних фрагментів – акридинового й азольного гетероциклів, зв'язаних метиленовим містком, може привести до одержання сполук, що проявляють широкий спектр біологічної активності.

Актуальність дослідження похідних 1,3,4-оксадіазолів з акридин-9(10*H*)-оновим фрагментом обумовлена синтезом потенційних низькомолекулярних індукторів інтерферону та протипухлинних агентів, пошуком молекулярних дескрипторів їх структури, важливих для встановлення закономірностей «структура – біологічна активність». Зазначена стратегія є досить ефективною з огляду можливості синтезу комбінаторних бібліотек азагетероциклів для подальшого скринінгу їх біологічної дії.

І тому робота Карпенка Ю.В., що спрямована на пошук речовин з корисними для практики властивостями серед похідних 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів, є актуальною та перспективною в плані поглибленого вивчення властивостей даного класу сполук.

Дисертаційна робота, яка виконувалася в рамках тематичних планів Запорізького національного університету, характеризується конкретною метою та чітко поставленими завданнями дослідження, що надає їй необхідної стрункості та завершеності.

Дисертаційна робота викладена на 132 сторінках друкованого тексту (повний обсяг дисертації 223 сторінки) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, чотирьох експериментальних розділів, висновків, списку використаних джерел, який включає 213 посилань. Робота ілюстрована 49 схемами, 25 рисунками та 41 таблицями.

У **першому розділі** – огляд літератури «Синтез та біологічна активність *N*-заміщених похідних акридин-9(10*H*)-ону та 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів» – автор критично аналізує дані щодо методів синтезу гетероциклічних систем та їх похідних. Зроблені з нього висновки підтверджують беззаперечну актуальність дослідження, мету та задачі даної дисертаційної роботи.

Другий розділ «Комп'ютерний прогноз біологічної активності серед 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів та їх похідних» присвячено комп'ютерному прогнозу, фільтрів молекулярних дескрипторів, молекулярного докінгу та були визначені структури з найбільш імовірною біологічною дією, які потім були автором синтезовані. Це дало можливість значно зекономити витрати реактивів в процесі їх одержання, зменшити кількість дослідного матеріалу та відібрати найбільш перспективні тести дослідження їх біологічної дії.

У **третьому розділі** – «Синтез і фізико-хімічні властивості 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів» – наведено результати кінетичних досліджень реакції рідкофазного гідразінолізу бутилових естерів 2-(2-*R*-9-

оксоакридин-10(9*H*)-іл)ацетатних кислот та реакційним перетворенням гідразидів з хлороангідридами карбонових кислот і подальшою їх гетероциклізацією, карбон дисульфідом, мурашиною кислотою, триетилортоформіатом та вперше отримані 1,2-діацилгідразини з наступною гетероциклізацією. Особливо хотілося би відмітити дослідження дисертанта, пов'язані з застосуванням різних конденсуючих реагентів, що дає можливість оптимально отримувати похідні по 1,3,4-оксадіальному фрагменту, як важливого класу азотистих гетероциклів, що широко застосовується в тонкому органічному синтезі та є потенційними ліками.

Також варто відзначити детальне дослідження автора факту тіон-тіольної таутомерії нових гібридів 1,3,4-оксадіазол-2(3*H*)-тіонів з акридин-9(10*H*)-оновим фрагментом. Було встановлено експериментально (УФ-, ІЧ-спектроскопією та хромато-мас-спектрометрією) і теоретично тіон-тіольну таутомерію, показано прояв відповідних форм таутомерії у розчинниках з різною полярністю та діелектричною проникністю.

Четвертий розділ – «Синтез естерів, амідів, солей (5-((2-*R*-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)карбонових кислот та їх тіопохідних» – присвячений синтезу похідних карбонових кислот та їх взаємоперетворень, встановленню будови сполук. Для доказу будови синтезованих сполук широко і цілком слушно використані дані ІЧ- та ЯМР-спектрів.

Особливістю даного розділу є дослідження люмінесцентних характеристик синтезованих сполук. Дисертантом запропоновано чотири сполуки, як нові потенційні флуоресцентні барвники, зонди і мітчики, що придатні для застосування при вирішенні медико-біологічних завдань.

П'ятий розділ – «Дослідження ліпофільності та біологічної активності 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів» – присвячений біологічному скринінгу та дослідженню ліпофільності сполук.

Хотілось би відмітити досить неординарне дослідження ліпофільності, що базується на визначенні різними хроматографічними методами (тонкошаровою, газовою і високоефективною рідинною хроматографією), методом розподілу в бінарній системі *n*-октанол/вода та комп'ютерними методами. Проведена відповідна кореляція даних методів та визначені найбільш точні та експресні.

У процесі проведення біологічних досліджень ідентифіковані речовини з високою афінністю до ДНК, низькою токсичністю та протимікробною і діуретичною дією, а також побудовані QSAR-моделі гострої токсичності нових 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів та їх похідних.

Це свідчить про перспективність подальшого вивчення нових гібридів 1,3,4-оксадіазолу з акридин-9(10*H*)-оновим фрагментом з метою розробки на їх основі нових лікарських засобів.

Загалом, дисертанту вдалося виконати значний об'єм експериментальних досліджень, які пов'язані як із синтезом похідних 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів, так і з дослідженнями біологічних властивостей цих сполук. Робота містить багато пізнавального матеріалу, написана гарною українською мовою, добре вичитана, має мінімальну кількість друкарських помилок.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових робіт, із них: 6 статей у наукових фахових виданнях України (4 статті включені до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 2 статті до бази Index Copernicus) та 13 тез доповідей, які достатньо повно відображають зміст дисертаційної

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

Щодо зауважень до даної роботи, то вони пов'язані із самим оформленням і є лише побажаннями та носять рекомендаційний характер.

- В літературному огляді необхідно було виділити окремо підрозділ по методах синтезу вже відомих нових гібридів 1,3,4-оксадіазолу з акридин-9(10*H*)-оновим фрагментом, або ж літературний огляд обмежити розглядом похідних акридинону з гетероциклічними фрагментами, зв'язаними безпосередньо, або через певний лінкер.
- Припущення автора про те, що механізм зв'язування похідних 10-(оксадіазолметил)акридинонів з ДНК пов'язаний в основному з наявністю акридинового фрагменту, а інші замісники впливають на зв'язування в набагато меншій мірі варто було б експериментально підтвердити проведенням тих самих досліджень для акридинону, який не містить оксадіазолметильного замісника біля атома азота, а лише метильну групу. Такі ж дослідження здійснити і для акридиннезаміщеного оксадіазолу.
- В рецензованій роботі, яка в основному добре оформлена, все ж таки зустрічаються невдалі висловлювання, наприклад “складний естер”, широке використання терміну “призводить”, але його варто застосовувати у випадках, коли мова йде про отримання небажаного результату.

Зазначу проте, що зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, яка є цілеспрямованим фундаментальним дослідженням.

Вважаю, що робота Карпенка Ю.В. «Синтез і властивості нових 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів» є закінченою науково-дослідною

роботою, в якій висвітлено синтез похідних 1,3,4-оксадіазолу з акридин-9(10H)-оновим фрагментом та пошук серед них сполук з високою афінністю до ДНК, низькою токсичністю та протимікробною і діуретичною активністю. За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів вона відповідає вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій (п.п. 9, 11, 12, 13 положення «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого знання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., зі змінами внесеними згідно з постановою КМУ № 656 від 19.08.2015р., №1159 від 30.12.2015р., №567 від 27.07.2016р.)

Автор роботи – Карпенко Юрій Вікторович – є висококваліфікованим науковим працівником і заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Заступник директора з наукової роботи
Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії
ім. В. П. Кухаря НАН України,
завідувач відділу хімії біоактивних
азотовмісних гетероциклічних основ,
доктор хімічних наук, професор



В.С. Броварець