

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Карпенка Юрія Вікторовича на тему: «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

Актуальність теми дисертації. Дисертаційна робота Карпенка Юрія Вікторовича на тему: «Синтез і властивості нових 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів», присвячена одній з важливих проблем біоорганічної та медичної хімії – цілеспрямованому пошуку нових біологічно активних сполук. На сьогодні можна з упевненістю стверджувати, що в результаті швидкого розвитку хімія гетероциклічних сполук перетворилася на найбільшу галузь органічної хімії. У літературі є недостатньо інформації про синтез сполук в рядах похідних 10-метилакридин-9(10*H*)-онів, що містять п'ятичленний азотовмісний гетероциклічний фрагмент, в той же час є достатня кількість прикладів, що демонструють синтетичний і біологічний потенціал для сполук подібного роду. Поєднання 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 у рядах новосинтезованих 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 дисертанта є досить ефективною з огляду можливості синтезу комбінаторних бібліотек азагетероциклів для подальшого скринінгу їх біологічної дії.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького національного університету за темою, що фінансується з державного бюджету України «Створення біологічно активних речовин на основі S-заміщених ендогенних сульфуровмісних сполук» (№ 0115U000763).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які викладені у дисертаційній роботі.

Дисертаційна робота Карпенка Юрія Вікторовича добре спланована як стратегічно, так і тактично. Автором вдало обрано об'єкти дослідження, коректно підібрані методи хімічної модифікації та фізико-хімічних досліджень, які спрямовані на встановлення структури синтезованих сполук. Застосовані фізико-хімічні методи включали елементний та люмінесцентний аналіз, ІЧ-, УФ-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопію та хроматомас-спектрометрію. Вивчення біологічної активності синтезованих сполук було проведено згідно загальноприйнятих підходів. Висновки роботи є теоретично та експериментально обґрунтованими та викладені чітко.

Дисертант при виконанні та написанні дисертаційної роботи дотримувався принципів академічної доброчесності.

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна роботи не викликає сумнівів, так як у процесі виконання роботи синтезовано 105 сполук (91 вперше), серед яких ідентифіковані речовини з високою афінністю до ДНК, низькою токсичністю та протимікробною і діуретичною активностями.

У роботі вперше:

- отримано результати кінетичних досліджень реакції рідкофазного гідразинолізу бутилових естерів 2-(2-R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетатних кислот, які дозволили встановити механізм реакції;
- одержано серію нових похідних 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-онів на основі реакції 2-(2-R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразидів з хлороангідрідами карбонових кислот при подальшій

гетероциклізації, а також з карбон дисульфідом. Розроблено способи отримання вихідних функціональних 1,2-діацилгідразинів при варіюванні розчинників та третинної основи, а також умов їх циклодегідратації;

- розроблено препаративні методи синтезу функціональних похідних по другому положенню 1,3,4-оксадіазольного фрагменту, а саме синтезовано кислоти, водорозчинні солі, естери, амідні реакціями ацилювання, алкілування, естерифікації, переестерифікації та нейтралізації;

- досліджено тіон-тіольну таутомерію нових гібридів 1,3,4-оксадіазол-2(3*H*)-тіонів з акридин-9(10*H*)-оновим фрагментом. Встановлено, що в нейтральних розчинах (вода, етанол, н-гексан) досліджувальні сполуки існують, переважно, у формі тіону, а у лужному (0,1М NaOH) та кислих розчинах (0,1М HCl і 1М H₂SO₄) проявляють в більшій мірі форму тіолу.

- досліджено люмінесцентні характеристики синтезованих сполук та зафіксовано максимуми в спектрах абсорбції ($\lambda_{\text{погл.}}$) і люмінесценції. Запропоновано сполуки, як нові флуоресцентні барвники, зонди і мітчики, що придатні для застосування при вирішенні медико-біологічних завдань;

- отримано результати щодо протимікробної, діуретичної активності, побудовані QSAR-моделі гострої токсичності нових 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів та їх похідних.

- досліджено для чотирьох сполук спорідненість до ДНК за допомогою спектрофотометричного титрування. Встановлено, що на всіх кривих УФ-спектрів наявна значна гіперхромність та легкий батохромний зсув при підвищенні концентрації ДНК, що свідчить про утворення складного комплексу «ліганд-ДНК». Розраховані значення констант зв'язування підтверджують високу аффіність нових гібридів 1,3,4-оксадіазол-2(3*H*)-тіону з акридин-9(10*H*)-оновим фрагментом до нуклеїнових основ ДНК.

Теоретичне значення результатів дослідження. Одержані автором результати мають теоретичне значення в галузях медичної хімії, синтетичної, комбінаторної та структурної органічної хімії.

Найбільшу теоретичну та практичну цінність результати дослідження мають для комбінаторної та медичної хімії. Необхідно відмітити ряд ключових моментів з теоретичного значення роботи:

1. Одержані автором результати спектральних досліджень (елементний та люмінесцентний аналіз, УФ-, ІЧ-, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектри) нових 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-онів з успіхом можуть бути використані при розробці підходів щодо ідентифікації та кількісного визначення сполук подібних до тих, що синтезовані.

2. Розроблені препаративні методи синтезу нових 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-онів на основі реакції 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідразидів з хлорангідрідами при подальшій гетероциклізації, а також з карбон дисульфідом. Вперше розроблені способи отримання вихідних функціональних 1,2-діацилгідразинів при варіюванні розчинників та третинної основи, а також умов їх циклодегідратації.

3. Результати комп'ютерного скринінгу, SAR та QSAR-аналізу можуть бути застосовані у майбутньому для подальшого аналізу та пошуку потенційних протипухлинних, противірусних, антибактеріальних та імуностимулюючих агентів у межах вивченого класу сполук.

Практичне значення одержаних результатів. Дисертантом теоретично обґрунтовано та експериментально визначено оригінальні та препаративні методики синтезу, вперше одержано 91 сполуку, серед яких знайдено біологічні активні речовини, з високою афінністю до ДНК, низькою токсичністю та протимікробною і діуретичною активностями. Встановлені кореляції «структура-дія», побудовані QSAR-моделі для гострої токсичності та сформульовано ряд критеріїв для науковців, що займаються цілеспрямованим пошуком БАР серед сполук подібної будови. Запропоновано сполуки (5.9, 5.31, 5.34), як нові флуоресцентні барвники,

зонди і мітчики, що придатні для застосувань при вирішенні медико-біологічних завдань.

Результати наукових досліджень впроваджено в науковий та освітній процеси низки вищих медичних та класичних закладів вищої освіти України.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових робіт, з 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. Опубліковані результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи. Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Аналіз дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Карпенка Юрія Вікторовича на тему: «Синтез і властивості нових 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-онів», 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 таблицею. Дисертаційна робота викладена на 132 сторінках друкованого тексту (повний обсяг дисертації 223 сторінки).

Матеріал роботи викладено послідовно, доступно. Застосована в роботі наукова термінологія є загальноновизнаною, стиль викладення результатів теоретичних і практичних досліджень, нових наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечує доступність їх сприйняття та використання.

У першому розділі «Синтез та біологічна активність N-заміщених похідних акридин-9(10H)-ону та 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів (огляд літератури)» (22 сторінки) проведено аналіз даних літератури за останні 5 років стосовно методик синтезу, результатів біологічної активності та перспектив щодо створення біологічно активних сполук на основі 10-азолілметилакридин-9(10H)-онів, що дозволило автору визначити мету і задачі дослідження.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» (9 сторінок) детально наведено та обґрунтовано необхідні методики дослідження при виконанні дисертаційної роботи.

Третій розділ «Комп'ютерний прогноз біологічної активності серед 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів та їх похідних» (6 сторінок) присвячений спрямованому пошуку сполук серед 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів на основі раціонального дизайну, а саме структурної подібності до ряду інноваційних та відомих лікарських препаратів, прогнозування ймовірної біологічної дії з використанням методів комп'ютерного моделювання потенційних інтеркаляторів ДНК з низькою токсичністю та високою противірусною, антибактеріальною та фунгіцидною активностями. Проведений комп'ютерний прогноз біологічної дії показав імовірність прояву протипухлинної, противірусної, антибактеріальної, діуретичної, імуностимулюючої та гіполіпідемічної активностей. Розділ закінчується висновками.

У четвертому розділі «Синтез і фізико-хімічні властивості 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів» (46 сторінок) наведено синтез та дослідження кінетики рідкофазного гідразінолізу бутилових естерів 2-(2-*R*-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)ацетатних кислот, ацилювання 2-(2-*R*-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)ацетогідразидів хлорангідридами карбонових кислот та їх подальша циклодегідратація, їх взаємодія з мурашиною кислотою, триетилформіатом та карбон дисульфідом. Варто відзначити, детальне експериментальне і теоретичне спектроскопічне дослідження тіон-тіольної таутомерії нових гібридів 1,3,4-оксадіазол-2(3*H*)-тіону з акридин-9(10*H*)-оновим фрагментом, Синтез 5-((2-*R*-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-карбонових кислот, 3-(5-((2-*R*-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)пропанових кислот, 2-((5-((2-*R*-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетат-

них кислот, 2-((5-((2-R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропанових кислот. В кінці розділу наведені висновки.

П'ятий розділ «Синтез естерів, амідів, солей (5-((2-R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)карбонових кислот та їх тіопохідних» (20 сторінок) присвячений синтезу похідних (5-((2-R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)карбонових кислот та дослідженню люмінесцентних характеристик синтезованих сполук, при цьому зафіксовано максимуми в спектрах абсорбції (λ_{погл.}) і люмінесценції. Запропоновані автором о сполуки можуть бути придатні для застосування при вирішенні медико-біологічних завдань, як нові флуоресцентні барвники, зонди та мітчики. Розділ закінчується висновками.

У шостому розділі «Дослідження ліпофільності та біологічної активності 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-онів» (16 сторінок) наведено дослідження ліпофільності сполук та результати щодо протимікробної, діуретичної активностей, побудовані QSAR-моделі гострої токсичності нових 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-онів та їх похідних. За результатами первинного скринінгу встановлені закономірності впливу характеру і особливостей будови отриманих 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-онів та їх структурних аналогів на показники біологічної активності. В кінці шостого розділу наведено висновки.

Загальні висновки, що витікають зі всієї дисертаційної роботи, ґрунтуються на достовірному фактичному матеріалі

Особистий внесок здобувача. Аналіз і систематизація літературних даних, синтетичні експериментальні дослідження виконані особисто автором. Постановка завдань, узагальнення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків здійснено спільно з науковим керівником.

Результати власних експериментальних досліджень висвітлено у наукових працях, опублікованих у співавторстві. Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом з якими проводились

спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Результати дослідження біологічної дії синтезованих речовин, а також встановлені взаємозв'язки «будова-дія» можуть бути використані у подальшому цілеспрямованому пошуку нових біологічно активних сполук у ряду 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів з метою створення на їх основі нових лікарських засобів. Варто відзначити також перспективу застосування деяких отриманих сполук у якості флуоресцентних зондів та мітчиків в медико-біологічних дослідженнях.

Загальна оцінка роботи є беззаперечно **позитивною**. Високо оцінюючи експериментальний рівень дисертаційної роботи, слід, проте, **відмітити деякі зауваження, пропозиції та запитання:**

- у роботі зустрічаються помилки, невдалі вислови та формулювання, зустрічаються граматичні помилки, тривіальні хімічні назви;
- при обговоренні реакції гідразінолізу (стор. 76) автор припускає, що наявність метильного радикалу в гетероциклічному кільці пришвидшує реакцію 2-3 рази за рахунок просторових особливостей сполуки та енергетичної стабілізації ароматичної системи, але не пояснюється, як чином ці фактори впливають на даний хімічний процес;
- в реакції синтезу 1,2-діацилгідразинів (стор. 77) не обговорений механізм реакції, чому при даному бімолекулярному нуклеофільному заміщенні реакція проходить по атому Карбону карбонільної групи ангідриду, а не естерної?
- чим обумовлена суттєва різниця у виходах при отримванні похідних (5-((2-*R*-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)карбонових кислот, наприклад амідів (5.57-5.68)?
- на стр. 148 автор порівнює гостру токсичність свої похідних з референт-препаратами при дослідженні діуретичної активності, що є не

зовсім вдало, так як сполуки вводили оральним шляхом, а токсичність визначена при внутрішньочеревному введенні.

➤ аналізуючи дослідження ліпофільності синтезованих сполук, виникає питання, чому були обрані такі стандартні сполуки, які явно не є навіть в якомусь наближенні структурними аналогами?

Наведені зауваження не є суттєвими для загальної позитивної оцінки рецензованої роботи, її наукової та практичної цінності.

Відповідність дисертації вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів». На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Карпенка Юрія Вікторовича на тему: «Синтез і властивості нових 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів» є завершеною науковою працею і за актуальністю тематики, обсягом виконаних досліджень, новизною отриманих результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, результатами впровадження, повнотою викладення результатів роботи у фахових виданнях, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 зі змінами, від 24 липня 2013р., які пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор Карпенко Юрій Вікторович – заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент:

доктор хімічних наук, професор

завідувач кафедри біологічної хімії

Запорізького державного медичного університету

МОЗ України



К.В. Александрова
ПІДТВЕРДЖУЮ
Менеджерка кадри Запорізького
державного медичного університету
20 ____ р. Підпис