

ВІДГУК

на дисертаційну роботу Синенка Віталія Олеговича “Одержання нових біологічно активних 1,3-тіазолів з використанням літіюючих агентів”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 –біоорганічна хімія

Гетероциклічні сполуки виявляють різноманітну біологічну активність, знаходять широке практичне застосування, впродовж багатьох років є предметом біомедичних досліджень, теоретичної та синтетичної органічної хімії, викликають неослабний інтерес фармацевтичних фірм. Особливе місце в цьому ряду займають похідні тіазолу, відомі широким спектром біологічної активності як природних, так і синтетичних сполук на його основі. Перспективними є тіазоли, що містять реакційноздатні функціональні групи і створюють можливості для цілеспрямованого введення фармакофорних груп у визначені положення. В цьому відношенні аспекті дисертаційна робота В. О. Синенка, що ставить за мету *розробку нових підходів до синтезу невідомих раніше 2,5- та 2,4-дифункціоналізованих і трифункціоналізованих 1,3-тіазолів, модифікації отриманих сполук фармакофорними замісниками з метою пошуку біорегуляторів різної дії* є безумовно важливим та **актуальним напрямком досліджень**, що має перспективу практичного застосування.

Наукова новизна роботи полягає в розробці методів синтезу тіазолів, що містять декілька реакційноздатних функціональних груп та є новими низькомолекулярними будівельними блоками, перспективними для подальшого використання в органічному синтезі та цілеспрямованого введення фармакофорних груп у визначене положення та одержання сполук для біомедичних досліджень.

Практичне значення дисертаційної роботи: синтезовані в роботі низькомолекулярні будівельні блоки придатні для використання в тонкому органічному синтезі. Одержані похідні з фармакофорними групами можна використати для пошуку та розробки біорегуляторів різної дії, зокрема протитуберкульозних та протипухлинних препаратів; можливість одержання ізомерних сполук, що містять фармакофорні групи в різних положеннях надає додаткові можливості для вивчення механізму їх дії на певні біологічні мішені.

Дисертація викладена на 151 сторінці, складається зі вступу, літературного огляду (33 стор.), двох синтетичних розділів обговорення власних результатів (36 та 52 стор. відповідно), кожен з яких включає експериментальну частину, розділу біологічних

досліджень (20 стор.), висновків та списку літератури (179 найменувань). Робота містить 18 таблиць та 2 рисунки.

Літературний огляд присвячений функціоналізації по С-2, С-5 та С-4 атомам 1,3-тіазолу з використанням металоорганічних сполук. Розділ написаний кваліфіковано, дає уявлення про стратегію вибору вихідного тіазолу та металоорганічного реагента для введення функціональної групи у певне положення тіазолу.

Другий розділ присвячений синтезу нових функціоналізованих похідних тіазолу з використанням літійорганічних сполук, розроблено синтез ізомерних дифункціоналізованих тіазолів, в яких положення введених груп (гідроксиалкільна, формільна, діоксоланільна, хлорометильна) міняються місцями та синтез 2,4,5-трифункціоналізованих тіазолів. Наявність декількох функціональних груп в синтезованих автором тіазолах в поєднанні з низькою молекулярною вагою цих будівельних блоків робить їх привабливими вихідними речовинами для спрямованого органічного синтезу та біомедичних досліджень.

В третьому розділі дисертант з успіхом демонструє синтетичний потенціал одержаних поліфункціоналізованих тіазолів для синтезу сполук з потенційною біологічною активністю. Привабливим видається легкість введення однієї або декілька фармакофорних груп в чітко визначене положення гетероциклу. Зокрема, на основі простих перетворень були синтезовані похідні, які поєднують в своїй структурі тіазольний цикл, гідроксиалкільні групи, залишки фармакофорного гетероцикла піримідину, гідразонні угруповання, залишки роданіну та деякі інші. Дуже привабливим видається синтез сполук з очікуваною активністю на основі кореляційних моделей шляхом введення залишка відомого препарату ізоніазиду в одержані автором формілтіазоли. Важливо, що очікувана протитуберкульозна активність таких сполук підтверджена експериментальними біологічними дослідженнями. Четвертий розділ присвячений дослідженням біоактивності деяких із синтезованих сполук. Представлені результати досліджень протипухлинної та протитуберкульозної активності, а також гострої токсичності. Деякі із синтезованих сполук виявляють протипухлинну активність, серед них знайдено «сполуку-лідер», а виявлена залежність активності від структури може служити певним підґрунтям для пошуку більш активних протипухлинних сполук. Вагомим здобутком роботи є синтез сполук з протитуберкульозною активністю на основі яких можна вести пошук препаратів для лікування резистентних форм туберкульозу.

В цілому дисертантом виконана за обсягом і важлива як для органічної та біоорганічної хімії робота. Синтезовано велику кількість сполук, проведення експериментів з чутливими до вологи та кисню металоорганічними сполуками при низьких температурах та виділення речовин із складними фармакофорними фрагментами в чистому вигляді потребувало неабияких зусиль та демонструє синтетичну майстерність автора та правильний вибір методологічних підходів. Виявлені сполуки з біологічною активністю можуть слугувати певною базою для дизайну структур для практичного використання.

Достовірність результатів роботи визначається широким та вмілим використанням сучасних фізико-хімічних методів (^1H , ^{13}C -ЯМР, ІЧ-спектроскопія, хромато-мас спектрометрія, хроматографія), для виділення та встановлення будови синтезованих сполук.

Результати роботи можуть бути використані в наукових установах, що займаються проблемами хімії біологічно активних сполук та органічного синтезу, хімії гетероциклічних та металорганічних сполук, а також пошуком нових лікарських засобів.

Робота в цілому позбавлена суттєвих недоліків і хиб, але є питання, які потребують певних відповідей, зокрема:

– Оскільки робота спрямована на пошук біорегуляторів, то в літературному огляді доцільно було б навести дані стосовно біологічної активності в ряду тіазолів.

- На с. 91 вказано, що сполуки **65** та **67** за даними хромато-мас спектрометрії існують у вигляді діастереомерів у співвідношенні 69:31 та 74:23. Неясно, чому наявність діастереомерів ніяк не відображається в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C (табл. 3.4). Це ж стосується сполук **69** (4 геометричні ізомери?), **72** (3 геометричні ізомери?), та **73** (2 геометричні ізомери?).

- На с. 87 стверджується, що реакція альдегідів **3a**, **8a**, **12**, **18** з роданінами здійснюється стереоселективно з утворенням одного з можливих геометричних ізомерів сполук **56**, **57** (схема 3.2), але не вказано, якого саме ізомеру? Неясно також, чому гідразони **55a,в** утворюються як суміш геометричних ізомерів (1:1), а гідразони **54a-г** та **55b,г** – як один геометричний ізомер (схема 3.1)?

- Враховуючи те, що біологічна активність, як правило, залежить від стереохімічної будови, було б доречним хоча в деяких випадках виділити стереоізомери в індивідуальному вигляді.

- Спектральні дані для синтезованих сполук наведені в таблицях, в деяких з них зустрічаються неточності. Так, в табл. 2.4 (с.80) в рядку для сполуки **30** наведені дані ЯМР імовірно сполуки **33**.

-В деяких таблицях та схемах в одному й тому ж рядку одночасно використовуються терміни різними мовами. Так, в схемі 2.10 в одному рядку наведено: "electrophile" і «продукт», в табл. 2.4 – «тиазол» і «тіазол».

Вказані зауваження не зачіпають суті роботи, і суттєво не впливають на її цінність.

Таким чином, представлена робота є закінченою науковою працею, в результаті дослідження отримані вагомі науково-практичні результати в галузі біоорганічної та органічної хімії. Дисертація виконана на високому науковому рівні. Висновки роботи обґрунтовані, основні положення опубліковано в авторитетних фахових наукових журналах, обговорювались на чисельних конференціях. Автореферат повністю відображає зміст дисертації.

Робота повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, а її автор, **СИНЕНКО ВІТАЛІЙ ОЛЕГОВИЧ**, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент,
доктор хім. наук, проф.



П. П. Онисько

