

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення
результатів дисертаційної роботи

Тарасенка Дмитра Олеговича

**«Модифікація карбонільних похідних тіазолу: синтез та
властивості бензімідазолів та хромонів»**

на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 10 (Природничі науки) за спеціальністю 102 (Хімія)

1. Оцінка роботи здобувача у процесі підготовки дисертації та виконання запланованої роботи.

Аспірант Тарасенко Д.О. виконав роботу у повному обсязі. Індивідуальний план (наукова та освітня складові) виконано повністю та вчасно. Аспірант сумлінно та якісно виконував поставлені задачі, показав високий рівень знань, наявність необхідних навичок та вміння проводити науковий експеримент.

2. Обґрунтування вибору теми дослідження.

Тіазольний цикл входить до складу природних речовин: ферментів, вітамінів тощо. Протягом останнього сторіччя на його основі була розроблена велика кількість діючих речовин багатьох лікарських препаратів. Одними з найбільш зручних прекурсорів для їх одержання є карбонільні сполуки через різноманітні можливості модифікації карбонільної групи. Наразі розроблена велика кількість шляхів одержання карбонільних сполук, враховуючи велику потребу в таких реагентах. Проте кожен з них має обмеження пов'язані з останньою стадією процесу – карбонілюванням тіазольного циклу. Тому продукти, які одержують за цими методами, не можуть містити реакційно здатні групи, спроможних до утворення діальдегідів або осмолення в тих самих умовах. Одним з прикладів таких груп є ароматичні гетероциклічні замісники, оскільки в них активність деяких положень збільшена. Тому деякі 2-гетарилтіазоли одержують шляхом циклоконденсації тіоамідів з метою уникнення стадії формілювання. Однак цей

метод має суттєве обмеження: в положенні 4 тiazольного циклу можливо одержати лише мало реакційно здатні алкільні замісники. Таким чином розробка методів синтезу 2-гетарил-5-формілтiazолів залишається важливим завданням сучасної органічної хімії. 2,4-Дигалоген-формілтiazоли, підходи до одержання яких давно відомі, і вони вже стали комерційними, можуть бути використані як реагенти для вирішення цього питання. В такому випадку необхідне створення С-С зв'язку двох гетероциклів. Протягом останніх декількох десятиліть для вирішення подібних завдань найбільш популярними стають реакції крос-сполучення, такі як крос-сполучення Сузукі-Міяури, крос-сполучення Стілле та інші. Ефективність цих методів сильно варіюється в залежності від вибору каталізаторів та сокаталізаторів. У якості каталізаторів зазвичай використовуються комплекси Pd0 з різноманітними лігандами, такими як дибінзиліденацетон, фосфоровмісних трифенілфосфіну, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену тощо. Високу ефективність в реакціях крос-сполучення показують і комплекси зі зв'язаним Pd, які вивільняють комплекс Pd0 з лігандом *in situ*. Наразі використовується вже чотири покоління таких каталізаторів.

Одним з прикладів модифікації 5-формілтiazолу з практичним застосуванням завдяки біологічній активності є тіабендазол. Він ще 1961-му році був віднесений до класу антигельмінтних засобів, а згодом було виявлено і його фунгіцидні властивості, завдяки чому він до нинішнього часу застосовується в медицині та сільському господарстві. Деякі його заміщені похідні також були синтезовані й досліджені. Вони показали кращі антигельмінтні властивості в порівнянні з тіабендазолом у випадку їх використання для лікування домашніх тварин. В останні роки кількість досліджень в цьому напрямі суттєво зростає: зокрема вже виявлена протипухлинна та противірусна активність деяких похідних бензімідазолу. Ще однією цікавою особливістю бензімідазолів є яскрава флуоресценція, що відкриває додаткові можливості для застосування в якості люмінесцентних зондів та хемосенсорів. З цієї точки зору імплементація

тіазольного циклу в гетероароматичну систему бензімідазолу розширює можливості практичного застосування бензімідазольних похідних. Це пов'язано з наявністю хелатної порожнини, характерної для бензімідазол-тіазольної системи, яка є потенційним центром комплексоутворення з іонами металів. Враховуючи адитивність атому Сульфуру до полівалентних важких металів, сенсори на основі цих сполук можуть знайти застосування в медично- та екологічно-орієнтованому аналізі сполук токсичних металів.

Одними з найперспективніших модифікацій 5-формілтіазолів є хромони. Оскільки найбільш наразі досліджений їх вид – флавоноли знаходять широке використання через їх люмінесцентні властивості та чутливість до властивостей середовища. Примітною особливістю цих зондів є присутність гідроксильної групи в 3-положенні, яка зумовлює здатність до внутрішньо-молекулярного переносу протону у збудженому стані. Вони використовуються в якості детекторів на деякі катіони, аніони та окремі сполуки. Також вони дозволяють досліджувати властивості середовища, завдяки чому знаходять широке використання в біохімічних дослідженнях. Заміна арильного замісника в 2-му положенні хромону на гетероциклічний може суттєво вплинути на електронну структуру сполук. Таким чином вивчення впливу тіазольного циклу на електронну структуру хромону є дуже цікавим, та відповідні похідні можуть знайти використання в люмінесцентній спектроскопії.

Зонди на основі флавонолу, а саме глюкопіранозиди, наразі мають високий потенціал в якості інструментів для флуоресцентної ідентифікації активності ферменту β -глікозидази. Цей клас ферментів присутній в рослинах, грибах, тваринах та бактеріях. Для промисловості вони можуть бути цікаві в напрямку вироблення біопалива та розщеплення олігосахаридів. Отже взаємодія глікозильованих флавонолів з β -глікозидазою є дуже важливим об'єктом для багатьох галузей. Пошук найбільш ефективних зондів активності ферменту є основним завданням дослідження цієї взаємодії. Відомі випадки специфічного

комплексоутворення флавонолів з ферментами, тому необхідне й попереднє дослідження хімічної взаємодії аглікону (хромону) з ферментом для коректного розуміння усіх процесів при ферментативному гідролізі.

Описані методи глікозилювання наразі мають ряд недоліків, таких як низький вихід та великий час протікання реакції. Оскільки глікозильовані похідні досліджуються з метою їх майбутнього використання, оптимізація методу глікозилювання необхідна для дослідження властивостей цільових продуктів, та може бути корисною в майбутньому комерційному використанні. Отже, **метою дисертаційної роботи** була розробка методів 2-гетарил-5-формілтіазолів, їх модифікація в бензімідазоли та хромони, дослідження люмінесцентних властивостей, комплексоутворення, а також глікозилювання хромонів та їх взаємодії з β -глікозидазою в якості потенційних зондів.

3. Об'єкт та предмет дослідження

Об'єкт дослідження: 2-гетарилтіазоли, їх похідні – бензімідазоли та хромони, флаваноли і β -глікозидаза.

Предмет дослідження: синтетичні підходи до одержання та модифікації 5-формілтіазолів, фотофізичні характеристики бензімідазолів та хромонів, комплексоутворення бензімідазолів з іонами металів, взаємодія хромонів з β -глікозидазою.

4. Основні завдання дисертаційної роботи:

- Розробка синтетичного підходу одержання 2-гетарил-5-формілтіазолів.
- Синтез і дослідження властивостей 2-тіазолілбензімідазолів.
- Дослідження взаємодії флавонолів з β -глікозидазою.
- Синтез і дослідження властивостей тіазолвмісних хромонів.
- Розробка методу глікозилювання хромонів та дослідження взаємодії глікозильованих похідних з β -глікозидазою.

- Дослідження взаємодії глікозильованих похідних флавонолів з β -глікозидазою.

5. При проведенні експерименту та обробки результатів використано наступні методи та підходи:

- Сучасний органічний синтез,
- ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопія,
- Мас-спектрометрія,
- Флеш-хроматографія,
- Тонкошарова хроматографія,
- Спектрофотометрія,
- Флуоресцентна спектроскопія,
- Флуоресцентне титрування,
- Елементний аналіз,
- Молекулярно-динамічне моделювання,
- Молекулярний докінг.

6. Зв'язок роботи з науковими грантами, програмами та темами.

Дисертаційна робота є складовою частиною гранту № 02.2020/0016 Національного фонду досліджень України, № держреєстрації 0120U105227 (Індикатори на основі похідних хромону для флуоресцентного визначення активності β -глікозидаз).

7. Особистий внесок дисертанта в одержання результатів

Здобувачем особисто: проведено систематизація інформації з літературних джерел за темою дисертації; розроблено та оптимізовано синтетичні підходи; синтезовано вихідні, проміжні та цільові сполуки; проведено дослідження фізико-хімічних властивостей одержаних сполук, а саме спектрів їх поглинання та люмінесценції; проведено обробка та аналіз експериментальних результатів.

Постановка мети, завдань, обговорення результатів досліджень, спектрально-кінетичні, флуоресцентні дослідження та формулювання висновків проведені спільно з науковим керівником, к.х.н. доц. В.М. Котляром.

8. Обґрунтованість та достовірність одержаних результатів

Експериментальна частина дослідження проведена на сучасному обладнанні з використанням науково визнаних методів та підходів. Умови проведення експерименту зафіксовано та описано. Це забезпечує можливість простежування та перевірки отриманих результатів.

Обробка результатів проведена з використанням обґрунтованих методів та підходів до проведення розрахунків. Результати аналізу даних порівняно з даними інших авторів та поточними загальними науковими уявленнями про процеси, що протікають у подібних до вивчених системах.

Таким чином, отримані результати є обґрунтованими та достовірними.

9. Новизна одержаних результатів

1. Синтезовано та досліджено понад 40 нових речовин.
2. Розроблено новий синтетичний підхід для добування 2-гетарил-5-формілітіазолів. Досліджено ефективність каталітичних систем в реакції Стілле.
3. Запропоновано нові потенційні ліганди для іонів важких металів, таких як Cd^{2+} .
4. Вивчено та описано взаємодії між флавонолами та β -глікозидазою.
5. Розроблено метод глікозилювання хромонів.
6. Вивчено та описано взаємодія між глікозильованими флавонолами та β -глікозидазою. Виявлено, що ферментативний гідроліз досліджених сполук є реакцією другого порядку.
7. Показано, що глікозильовані хромони є потенційними зондами для виявлення β -глікозидази.

8. Наукове, теоретичне та практичне значення одержаних результатів

Розроблений синтетичний підхід одержання 2-гетарил-4-галогеніл-5-формілтiazолів перспективний з точки зору органічного синтезу, для добування нових поліфункціональних сполук, потенційних білдинг блоків для низки біоактивних продуктів. Розроблений метод може бути використаний для одержання інших дизаміщених формілтiazолів, а також їх модифікацій за положенням 4.

Синтезовані 2-тіазолілбензімідазоли, які утворюють комплекси з іонами Cd^{2+} та Mg^{2+} дають аналітичний сигнал в спектрі люмінесценції. Розроблені сполуки перспективні ліганди для аналізу відповідних іонів та іонів важких металів.

Результати проведених досліджень взаємодії флавонолів та їх глюкозильованих похідних з β -глікозидазою дають можливість використання таких похідних в аналізі різноманітних зразків на наявність згаданого ферменту, як на якісному так і кількісному рівні. Враховуючи важливу роль β -глікозидази в біологічних процесах, сфера застосувань подібних детекторів може охоплювати медицину, сільське господарство, виготовлення біопалива та інші промислові виробництва.

Виявлений великий зсув смуги люмінесценції для декількох 2-тіазолілхромонів, робить їх найбільш цікавими з цієї точки зору, оскільки настільки віддалений сигнал дозволить збільшити точність аналізу.

9. Публікація та апробація результатів дослідження

Усі найважливіші аспекти дисертації було опубліковано.

Публікації у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus, держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та/або Європейського Союзу.

Chepeleva, L.V., Demidov, O.O., Snizhko, A.D., Tarasenko, D.O., Chumak, A.Y., Kolomoitsev, O.O., Kotliar, V.M., Gladkov, E.S., Kyrychenko, A.V., Roshal, A.D., Binding interactions of hydrophobically-modified flavonols with β -glucosidase: fluorescence spectroscopy and molecular modelling study. *RSC Advances* **2023**, *13* (48), 34107-34121.

DOI: 10.1039/D3RA06276G

Chepeleva, L.V., Tarasenko, D.O., Chumak, A.Y., Demidov, O.O., Snizhko, A.D., Kolomoitsev, O.O., Kotliar, V.M., Gladkov, E.S., Tatarets, A.L., Kyrychenko, A.V., Roshal, A. D., 4'-Benzyloxyflavonol glucoside as fluorescent indicator for β -glucosidase activity. *Funct. Mater.* **2023**; *30* (4): 494-505.

DOI: 10.15407/fm30.04.494

Публікації у виданнях, включених до переліку фахових видань України

Tarasenko, D.O., Kotliar, V.M., The Synthesis of Novel 2-Hetarylthiazoles via the Stille Reaction. *J. Org. Pharm. Chem.* **2023**, *21*, 17-22.

DOI: 10.24959/ophcj.23.288204

Тарасенко, Д.О., Чумак, А.Ю., Коломойцев, О.О., Котляр, В.М., Дорошенко А.О. Новітні 2-тіазол-5-іл-бензімідазоли: синтез та визначення їх потенціалу як хемосенсорних реагентів на іони полівалентних металів. *Вісник ХНУ серія Хімія.* **2022**, *39*, 38-44.

DOI:10.26565/2220-637X-2022-39-0 4

Tarasenko, D.O., Chumak, A.Y., Kolomoitsev, O.O., Kotliar, V.M., Roshal A.D., Synthesis of a new series of chromones based on formalthiazoles *J. Org. Pharm. Chem.* **2023**, 22, 3-10.

DOI: 10.24959/ophcj.23.292844

Патенти

Тарасенко, Д.О., Коломойцев, О.О., Чумак, А. Ю., Котляр, В.М., Рошаль О.Д., Спосіб глікозилювання похідних 3-гідроксихромону. Патент України № а202303325, **2023**.

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Тарасенко, Д.О., Коломойцев, О.О., Чумак, А.Ю., Буравов, О.В., Котляр, В.М., Дорошенко, А.О., Тіазолвмісні похідні бензімідазолу синтез та люмінесцентні властивості. «Всеукраїнська конференція наукових дослідників». Тези доповідей, 19–25 вересня 2021 року. Львівський національний університет імені Івана Франка. Львів, **2021**, с 114.

Горбаточкін, Ю.О., Тарасенко, Д.О., Котляр, В.М., Нові похідні (Е)-4-(4-хлоро-2-(диметиламіно)тіазол-5-іл)бут-3-ен-2-ону в реакціях циклізації. «XIV Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів “Хімічні Каразінські читання - 2023”». Тези доповідей, 24 квітня 2023; Харківський Національний Університет імені В.Н.Каразіна. Харків, **2023**, с. 114.

Тарасенко, Д.О., Горбаточкін, Ю.О., Коломойцев, О.О., Котляр, В.М., Дорошенко, А.О., Функціоналізовані гетарілтіазоли за реакцією крос-сполучення Стілле. «XIX Наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2023” ». Тези доповідей, 29-31 травня 2023 року. Львівський Національний Університет імені Івана Франка. Львів, **2023**, с 42. .

Tarasenko, D.O., Chumak, A.Y., Kolomoitsev, O.O., Demydov, O.O., Horbatochkin, Y.O., Kotliar, V.M., Novel 5-(1h-benzimidazol-2-yl)thiazoles. Synthesis and

complexation ability evaluation. «Current problems of chemistry, material science and ecology». Тези доповідей, 7-9 грудня 2023 року. Волинський національний університет імені Лесі Українки. Луцьк, 2023, с 9-10.

10. Оцінка структури, мови та стилю дисертації.

Матеріал дисертації викладено структуровано та логічно, розділи дисертації відповідають тематичним напрямкам дослідження. Дисертація написана науковим стилем мовлення. Структура та оформлення дисертаційної роботи відповідає поточним вимогам.

11. Відповідність змісту дослідження спеціальності, за якою дисертація подається на захист

Дисертаційне дослідження повністю відповідає вимогам спеціальності 102 (Хімія), за якою дисертація подається на захист.

12. Дотримання академічної доброчесності

Текст дисертації було перевірено на наявність плагіату. Згідно до отриманих результатів перевірки (КП 1 13.5%, КП 2 3.5%) дисертаційна робота відповідає вимогам академічної доброчесності.

13. Результати презентації дослідження та обговорення. Рекомендація дисертації до захисту.

Здобувач представив результати дослідження на розширеному засіданні кафедри хімічного матеріалознавства хімічного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Результати роботи було подано у формі презентації з доповіддю.

На засіданні були присутні 11 осіб: доповідач, співробітники кафедри та рецензенти.

Доповідачу було поставлено 15 запитань, на які він надав відповіді.

Рецензенти, Коваленко С.М. та Колос Н.М, виступили з коментарями та зауваженням та надали позитивні відгуки на дисертаційну роботу.

У рамках розширеного засідання кафедри (протокол № 11 від 23.04.2024 р.) було ухвалено рішення про рекомендацію дисертаційної роботи аспіранта Тараспенко Д.О. «Модифікація карбонільних похідних тіазолу: синтез та властивості бензімідазолів та хромонів» до захисту на здобуття наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія (Галузь знань 10 – Природничі науки).

Усього присутніх: 10

За: 10

Проти: 0

Утримались: 0

Головуючий
д.х.н., професор зво

Олександр КОРОБОВ

Секретаря кафедри
к.х.н., доцент зво

Інна ХРИСТЕНКО