

АНОТАЦІЯ

Тростянко П. В. Молекулярний дизайн та синтез нових похідних кумарину та 2-оксохіноліну з регульованими фотофізичними та фармакологічними властивостями.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата наук (доктора філософії) за спеціальністю 102 Хімія (Галузь знань 10 Природничі науки). – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2025.

На сьогоднішній день триває інтенсивний пошук альтернативних джерел енергії. Так, сонячна енергія і її використання є перспективним альтернативним напрямом дослідження. Серед можливих підходів, що використовують сонячну енергію значні зусилля направлені на розробку пристроїв що базуються на використанні органічних барвників як основних (робочих) компонентів перетворення сонячної енергії в електричну. Ідея таких пристроїв була сформульована і експериментально реалізована ще у 1991 році (Гретцель).

Такі перетворювачі сонячної енергії зазвичай позначаються аббревіатурою DSSC (dye-sensitized solar cell – сонячні комірки сенсibilізовані барвниками).

Ансамблі циклів, що містять кумаринові ланки, викликають підвищений інтерес дослідників у зв'язку з тим, що в таких системах можливий ефективний внутрішньомолекулярний перенос енергії електронного збудження. Ця обставина дозволяє використовувати ансамблі циклів як активні середовища для лазерів та фотосенсibilізатори для сонячних елементів DSSC.

Протеази SARS-CoV-2 відіграють важливу роль у життєвому циклі коронавірусу, що робить їх важливою мішенню для розробки противірусних препаратів проти COVID-19. Розробка нових противірусних препаратів, здатних впливати на кілька білків-мішеней вірусу одночасно, є нині пріоритетним завданням. Аналіз молекулярних механізмів ліганд-рецепторної взаємодії для ряду нековалентних інгібіторів основної протеази (M_{pro}) та папаїн-подібної (P_{Lpro}) протеази SARS-CoV-2 використовувався для розробки алгоритму комп'ютерного пошуку молекул, що мають подвійний механізм інгібування M_{pro} та P_{Lpro}.

Отже, метою дисертаційної роботи було синтез та спектральне дослідження нових похідних кумарину як барвників-сенсibilізаторів DSSC, а також виявлення та синтез похідних хіноліну, як потенційних інгібіторів проти SARS-COV-2.

У роботі наведено ефективні методи синтезу похідних 3-(1,3,4-оксодіазол-2-іл)кумарину та фенілзаміщених кумарин-3-карбонових кислот та естерів. Проведено спектральні дослідження продуктів та квантово-хімічні розрахунки напівемпіричними методами, методами DFT та TD-DFT.

Проведено пошук активних інгібіторів проти SARS-COV-2 методами фармакофорного скринінгу та докінгу. Використано розроблену регресійну модель для пошуку молекул-хітів потенційних інгібіторів подвійної дії проти протеаз M_{pro} та P_{Lpro}.

Для проведення експерименту та обробки результатів використано наступні методи та підходи:

1. Новизна одержаних результатів: Спектрофотометрія в УФ- та видимому діапазонах та флуороскопія.
2. Квантово-хімічні розрахунки методами DFT та TD-DFT.

3. ^1H -, ^{13}C -ЯМР та LC-MS для доведення структури синтезованих сполук.

4. Фармакологічний скринінг та докінг для пошуку біологічно активних сполук.

Новизна одержаних результатів:

1. Досліджено проблему квантово-хімічних розрахунків спектральних властивостей методом DFT.

Кількісні оцінки таких параметрів як довжина хвилі поглинання і відповідні інтенсивності ще далекі від ідеальних з ряду причин. Представлені у статті дані вказують, що стандартний на теперішній час підхід до опису спектральних переходів, який оснований на теорії функціоналу густини, не на багато кращий, а часом і гірший, ніж добре відомі напівемпіричні методи.

2. Синтезовано серію барвників 3-(1,3,4-оксодіазол-2-іл)кумаринового ряду, оптимізовано методику синтезу за допомогою термогравіметричного аналізу та наведено альтернативний реакторний метод.

3. Запропоновано ефективний метод синтезу моно- та дифенілсаліцилових альдегідів за реакцією крос-сполучення Судзукі-Міяури реакторним методом, з дотриманням принципів зеленої хімії.

Насьогодні актуальна розробка методів синтезу сполук з дотриманням принципів зеленої хімії. Автором було розроблено методи проведення високотемпературної реакції рециклізації з використанням “зеленого” розчинника бутанолу, та реакції крос-сполучення Судзукі-Міяури в екологічно-чистих умовах.

4. Проведено синтез серії флуоресцентних моно- та дифенілзаміщених 3-кумаринкарбонових кислот та їх етилових естерів, серед яких виявлено, що 7-фенілзаміщені 3-

кумаринкарбонові кислоти становлять перспективну платформу для створення інноваційних флуоресцентних матеріалів, барвників-сенсibilізаторів DSSC тощо.

5. Виявлено та розроблено метод синтезу похідних 8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-7(6H)-ону, як потенційних інгібіторів подвійної дії протеаз Mpro та PLpro SARS-COV-2.

Практичне використання одержаних результатів:

1. Результати дослідження сполук кумаринового ряду можуть бути використані для подальшої розробки оптоелектричних функціональних матеріалів, зокрема для лазерних барвників, барвників-сенсibilізаторів для сонячних комірок, оптоелектроніки та інших галузей.

2. Наведені методи синтезу можуть бути використані для отримання як флуоресцентних, так і біологічно активних сполук.

3. Результати дослідження біологічної активності сполук можуть бути використані для розробки фармацевтичних препаратів для боротьби проти COVID-19.

Дисертаційна робота викладена на 166 сторінках машинописного тексту, складається з 19 таблиць, 41 рисунку та має 139 посилань на літературні джерела.

Ключові слова: кумарин, 2-оксохінолін, органічні барвники, сонячна батарея з барвниковою сенсibilізацією (DSSC), спектрофотометрія, теорія функціоналу густини (DFT), фармакофор, протеаза Mpro, протеаза PLpro, SARS-CoV-2, дуальні інгібітори, віртуальний фармакофорний скринінг, докінг, логістична регресія.