

ВІДЗИВ

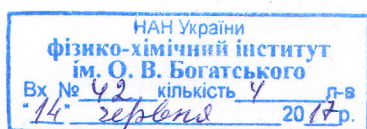
на дисертацію Занози Світлани Олександрівни

“4,4'-ДИЗАМІЩЕНІ БІФЕНІЛИ ТА ЇХ АНАЛОГИ. СИНТЕЗ, ПРОТИВІРУС-НІ ВЛАСТИВОСТІ, ІНДУКЦІЯ ІНТЕРФЕРОНУ, АФІНІТЕТ ДО ДНК “,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Не зважаючи на значні досягнення в хіміотерапії вірусних захворювань, проблема їх лікування залишається актуальною і сьогодні. Це обумовлено як відсутністю та низькою ефективністю специфічних лікарських засобів проти ряду захворювань, так і довготривалою персистенцією вірусу в організмі і формуванням резистентних до антивірусних препаратів штамів. Одним з серйозних завдань, що стоять перед хіміками-синтетиками, є отримання нових біологічно активних речовин з противірусною активністю. Практичний інтерес при цьому полягає у розробці таких методів синтезу, які дозволяють створення великих бібліотек нових хімічних сполук для тестування. Ця синтетична проблема є важливою і дисертаційна робота Занози С.О., присвячена вдосконаленню і розширенню методів синтезу похідних 4,4'-дизаміщених біфенілів та дослідженню біологічних властивостей цих сполук і можливостей їх використання у медицині, у цьому сенсі є **актуальною**.

Мета і задачі дослідження. Головна мета авторського дослідження полягала у розробці методів синтезу нових похідних 4,4'-дигідроксибіфенілу, бензидину та гідроксифенілімінометилфенолу і дослідженні їх біологічної активності, зокрема, противірусної, а також встановленню типу взаємодії синтезованих сполук з ДНК.

Для досягнення цієї мети автором детально досліджені реакції галогеноалкілювання 4,4'-дигідроксибіфенілу з наступним амінодегалогенуванням, що дозволило отримати 4,4'-біс-(ω -аміноалкокси)-біфеніли з аміноалкільними ланцюгами довжиною від двох до шести



метиленових ланок та термінальними аміногрупами, що містять також гідроксильні групи. Проведені експериментальні дослідження синтезованих сполук дозволили запропонувати напрямки їх можливого практичного використання.

Слід відмітити, що більшість з описаних в дисертації сполук раніше практично не вивчалися, отже отримані автором результати становлять **наукову новизну роботи.**

Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 123 сторінках (без списку літератури та додатків). Список використаних джерел нараховує 112 найменувань.

Перший розділ присвячений аналізу відомих з літератури методів синтезу похідних біфенілу та даних про їх біологічну активність. Найбільший інтерес до цих сполук викликаний їх противірусною та антиканцерогенною властивостями. Проведений аналіз дозволив встановити можливі мішені та механізми реалізації противірусної та імуномодулюючої активності. В той же час звертає на себе увагу незначна кількість досліджених сполук цього класу. Дисертаційна робота С.О. Занози заповнює цей пробіл.

В другому розділі розглянуті методи синтезу та структурні особливості похідних 4,4'-дигідроксибіфенілу, бензидину та 4{(E)-[(4-гідроксифеніл)іміно]-метил}фенолу. Найбільш цікавими з точки зору синтетичної органічної хімії, на мій погляд, є розроблені С.О.Занозою методи синтезу похідних 4,4'-дигідроксибіфенілу і бензидину, що містять замісники з різними функціональними групами в ациклічній частині молекули. Такий підхід може дозволити в майбутньому отримати різноманітні бібліотеки сполук з фрагментами біфенілу і іншими структурними фрагментами, що і становить **практичну цінність роботи.** Зокрема, перспективний, на мій погляд, міг би бути підхід, оснований на отриманні синтетичних O- або S-

глікозидів шляхом реакцій сполук, наприклад, типу **2.1 – 2.5, 2.8, 2.9** з похідними відповідних цукрів. Отже, дисертаційна робота має певний синтетичний потенціал.

Третій розділ присвячено вивченню цитотоксичності, протівірусній активності, здатності до гемолізу еритроцитів, типу взаємодії з ДНК, афінітету до ДНК, докінгу та зв'язку структура – властивості синтезованих сполук. Серед 4,4'-біс-(ω -аміноалкокси)біфенілів виявлені сполуки з більшою протівірусною активністю та здатністю до індукції інтерферону, ніж у препарату порівняння аміксин, та низькою цитотоксичністю. Безумовно, робота би суттєво виграла, якби дисертантка провела дослідження хоча б деяких з отриманих нею сполук в експериментах *in vivo*.

У **четвертому розділі** наводяться методики синтезу отриманих автором сполук та методики визначення їх біологічних властивостей.

Автор виявила експериментальну майстерність при виділенні та ідентифікації одержаних сполук. Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою методів спектроскопії ядерного магнітного резонансу та ІЧ-спектроскопії, а склад – за допомогою мас-спектрометрії. Отже, достовірність основних результатів не викликає сумніву і в мене немає серйозних зауважень по суті наведених в дисертації результатів.

Проте на деяких моментах, які, на мій погляд, треба було б відобразити, хочу зупинитися. В назві дисертації говориться про 4,4'-дизаміщені біфеніли та їх аналоги. Не зовсім зрозуміло про які аналоги йде мова. В першому розділі дисертації розглядаються стильбени, у другому і третьому розділах азометини (похідні 4{(E)[(4гидроксифеніл)іміно]метил} фенолу). В третьому розділі похідні 2,7-біс-(ω -аміноалкокси)флуоренонів. Не впевнений, що сполуки цих класів можуть називатися аналогами біфенілів.

В роботі відсутні посилання на деякі відомі сполуки, які використовувались як стартові у подальших синтезах. В жодному з розділів дисертації не говориться про методи синтезу сполук, отриманих раніше іншими авторами: **2.1** (Pfizer patent, С.А. 1969, 70, 19802e), **2.2** (Bioorg.Med Chem 2013, 21, 15,

4526), 2.3 (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46,1, 263), 1.4 (British J. of Pharmacology 1948, 3, 61).

Описані в дисертації нові сполуки є стабільними кристалічними речовинами і, безумовно, слід було б використати метод рентгеноструктурного аналізу для вивчення особливостей їх будови, наприклад, впливу на геометрію та довжину зв'язків. Такі дані могли б допомогти, наприклад, при прогнозуванні результатів взаємодії 4,4'-заміщених біфенілів з ДНК.

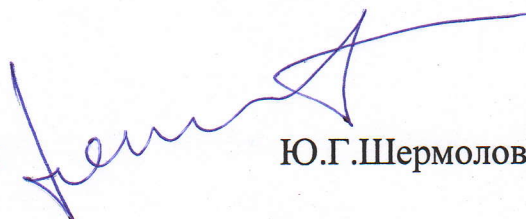
Дисертаційна робота не позбавлена деяких невдалих виразів і помилок в тексті. Наприклад: описуючи спектр ЯМР ^{13}C дисертант пише: “ кількість сигналів аліфатичної частини (мається на увазі сигналів ядер вуглецю) залежить від структури амінного фрагменту” (стор. 55). А від чого ще може залежати кількість сингалів? Відсутні повні дані для посилань NN 6 і 107.

Загальна оцінка роботи. В цілому дисертаційна робота Занози С.О. є завершеним науковим дослідженням, яке виконане на серйозному науковому та експериментальному рівні. Ознайомлення з науковими працями дисертантки, які опубліковані в фахових хімічних журналах, дає змогу зробити висновок, що вона є добре підготовленим спеціалістом в області хімії біологічно активних похідних біфенілу , а представлена робота є **новою та оригінальною**. Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи.

Рецензована робота відповідає вимогам МОН України до кандидатських дисертацій, а її автор – Заноза Світлана Олександрівна заслуговує присудження їй наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент

доктор хімічних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України


Ю.Г.Шермолович

