Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U003620

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 18-12-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Тарасенко Дмитро Олегович
2. Dmytro Tarasenko

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCHID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Шифр наукової спеціальності: 102

Назва наукової спеціальності: Хімія

Галузь / галузі знань: природничі науки

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Сучасні напрямки розвитку фундаментальної хімії та їх прикладна перспектива

Дата захисту: 12-08-2024

Спеціальність за освітою: Хімія

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Сектор науки: Не застосовується

III. Відомості про дисертацію

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 6218

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Код за ЄДРПОУ: 02071205

Місцезнаходження: майдан Свободи, буд. 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Код за ЄДРПОУ: 02071205

Місцезнаходження: майдан Свободи, буд. 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.15, 31.01

Тема дисертації:

1. Модифікація карбонільних похідних тіазолу: синтез та властивості бензімідазолів та хромонів
2. Modification of thiazole carbonyl derivatives: synthesis and properties of benzimidazoles and chromones

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена похідним 2-тіазолілбензімідазолу та 2- тіазолілхромону, що мають флуоресцентні властивості. Фрагмент тіазолу входить в склад багатьох природних речовин таких як ферменти, антибіотики, вітаміни, тощо. Тому на його основі вже було розроблено велику кількість діючих речовин багатьох лікарських препаратів. Одержувати їх найбільш зручно з карбонільних похідних тіазолу, оскільки саме C=O група може бути дуже легко модифікована в широкий ряд інших функціональних груп. Таким чином, одержання похідних 5-формілтіазолу є достатньо актуальною проблемою впродовж останніх десятиліть і для її вирішення було запропоновано багато підходів. Однак, вони все ще не дозволяють одержувати 5-формілтіазоли з різноманітними замісниками в циклі. У цій роботі використано різні підходи для одержання різноманітних 5- формілтіазолів. Перший - це одержання 5-формілтіазолів незаміщених в 4-

му положенн, для цього було використано взаємодію відповідних тіосечовин з хлормалоновим альдегідом. Наступними були синтезовані похідні 4-бром- та 4-хлор-5-формілтіазолу, виходячи з 2,4-дигалоген-5-формілтіазолів для вивчення впливу галогену в 4-му положенні на властивості бензімідазолів та хромонів на їх основі. Для вияснення впливу дигетероциклічної системи були синтезовані 2-тіазолілтіазол та 2-N-метилпіролідиніл тіазол похідні. Для цього було досліджено реакції крос-сполучення 5-формілтіазолу та його похідних. Виявлено, що для введення гетарильних замісників найкращим варіантом є реакція Стілле. Показано, що в цих умовах за участю альдегідної групи реалізуються побічні процеси, що ведуть до осмолення реакційної суміші. Серед варіантів захисту карбонільної групи найкращі результати показав діоксолановий, оскільки його елімінування проходить в більш м'яких умовах та є зворотньою реакцією, на відміну від ацетального. Для реакцій крос-сполучення проведено аналіз ефективності багатьох каталізаторів та виявлено найбільш перспективні з них. Виявилося, що в умовах реакції Стілле може проходити і нуклеофільне приєднання фрагменту станану за карбонільною групою. Ця реакція є специфічною для деяких карбонільних сполук, не залежить від замісника в станані і проходить з дуже низькими виходами. Тому модифікація карбонільної групи за цим методом є менш ефективною в порівнянні з іншими сучасними синтетичними підходами. При спробі масштабування реакції виходи сутєво знизились. Для вирішеня цієї проблеми було проведено серію експериментів та виявлено, що для збереження виходу необхідно проводити реакцію в диметилформаміді та додавати сокаталізатор CuI. В результаті розроблено синтетичний підхід до одержання 2-гетарилтіазолів. Заключним етапом роботи є глікозилювання одержаних 3- гідроксихромонів та дослідження їх взаємодії з □-глікозидазою. З цією методю було апробовано усі методи глікозилювання, наявні в літературі, однак жоден з них не дозволив одержати продукти із задовільними виходами. Тому було проведено модифікацію методу, що показав найкращий результат – прямої етерифікації. Для цього були перевірені різні основи та розчинники, а також температурний режим. В результаті був розроблений більш ефективний метод синтезу глікозильованих похідних хромонів. За цим методом були одержані і глікозиди флавонолів для модельних досліджень. Через те що інтенсивність короткохвильової смуги залишается постійною в процесі гідролізу, вона може бути використана як внутрішній флуоресцентний стандарт. Це дає змогу використовувати глікозиди флавонолу не тільки для виявлення активності □-глікозидази в біологічних зразках, але й для кількісної оцінки цієї активності. Афінність зв'язування флавонолів з білком □-глюкозидази залежить від його структури, тому введеня 4`-бензилоксигрупи до флавонолглікозиду збільшило афінність зв'язування з -9,9 до -10,8 ккал/моль. Однак, сильніше зв'язування бензилоксизаміщеного глюкозиду порівняно з його незаміщеним аналогом потребуватиме вищого енергетичного бар'єру активації для формування відповідного перехідного стану субстрат-рецептор в реакції ферментативного гідролізу, що приводить до 2,3-кратного зниження відповідної константи швидкості. Таким чином, ці результати відкривають можливість для застосування глюкозидів флавонолу, як простих у використанні індикаторів для швидкого флуоресцентного моніторингу активності інших ферментів із родини глікозидаз.

2. The dissertation is devoted to derivatives of 5-formylthiazoles that have fluorescent properties, namely benzimidazoles and chromones. The thiazole fragment is part of many natural substances such as enzymes, vitamins, etc. Therefore, a large number of preparations of many drugs have already been developed on its basis. It is very convenient to obtain them from carbonyl derivatives of thiazole because the C=O group can be very easily modified into a wide range of other functional groups. Thus, the preparation of formylthiazoles has been an important issue for the past several decades, and many approaches have been proposed to solve it. However, they still do not allow the preparation of 5- formylthiazoles with some substituents. In this work, different approaches were used to obtain various 5- formylthiazoles. The first is the preparation of 5-formylthiazoles without substitutes in the 4th position; for this, the interaction of the corresponding thioureas with chlormalonaldehyde was used. Next, 4-bromo and 4-chloro 5- formylthiazole derivatives were synthesized from dibromo/dichloro-5-formylthiazole to study the influence of the halogen in the 4th position on the properties of benzimidazoles and chromones based on them. Also, to study the influence of the diheterocyclic system, thiazole-thiazole and thiazole-Nmethylpyrrolidine derivatives were synthesized. For this purpose, cross-coupling reactions of 5-formyl

thiazole and its derivatives were investigated. It was found that the Stille reaction is the best for their modification. In addition, the aldehyde itself cannot be used because side reactions occur under the reaction conditions leading to resinification. Therefore, acetal protection of the carbonyl group is necessary, among the options for such protection, dioxolane is the best, since the removal of this protection takes place in milder conditions and it is not a reversible reaction, unlike acetal with methanol. For the cross-coupling reaction, an analysis of the effectiveness of many catalysts was carried out and the most effective of them were found. We also noticed that under the conditions of this reaction, the addition of a stannane fragment by the carbonyl group can also take place, but this reaction is specific for some carbonyl compounds, does not depend on the substituent in the stannane, and proceeds with very low yields. Therefore, the modification of the carbonyl group by this method is less effective compared to other modern synthetic approaches. Various systems of solvents and cocatalysts have been tested to scale up such a reaction. When trying to scale the reaction, the yields dropped significantly. To solve this problem, a series of experiments was conducted and it was found that in order to maintain the yield, it is necessary to carry out the reaction in dim ethyl form of copper and add the co-catalyst CuI. As result, a synthetic approach to the preparation of 2-hetarylthiazoles was developed. The final stage of the work is the glycosylation of the obtained chromones and the study of the interaction of the derivatives with □-glucosidase. All glycosylation methods available in the literature were tested, but none of them allowed obtaining products with sufficient yields. Therefore, a modification of the method, which showed the best result - direct esterification, was carried out. For this, various bases and solvents used in the reaction, as well as the temperature regime, were tested. As a result, a more efficient method of synthesizing the glycoside of chromones was developed. By this method, both flavonol derivatives for model studies and thiazolyl-chromone derivatives were obtained. Due to the fact that the intensity of the short-wavelength band remains constant during hydrolysis, it can be used as an internal fluorescent standard. This makes possible to use flavonol glucosides not only for the detection of □-glucosidase activity in biological samples, but also for several assessments of this activity. The binding affinity of flavonols to the □-glucosidase protein depends on its structure, so the addition of a 4'-benzyloxy group to the flavonol glycoside increased the binding affinity from -9.9 to -10.8 kcal/mol. However, the stronger connection of the benzyloxy-substituted glucoside compared with its unsubstituted analogue requires a high energy barrier for activation for the formation of the substrate-receptor transition stage for the enzymatic hydrolysis reaction It can be observed as a 2.3-fold decrease in the specific fluidity constant. Such conclusions reveal the possibility of corresponding flavonols glucosides as simple indicators for rapid fluorescent monitoring of the activity of other enzymes from glucosidases family.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Не застосовується

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- 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 □- 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 □-glucosidase activity. Funct. Mater. 2023; 30 (4): 494-505. DOI: 10.15407/fm30.04.494

- 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-2022-39-04
- 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
- 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 університетет імені Івана Франка. Львів, 2021, с 114.
- Горбаточкін, Ю.О., Тарасенко, Д.О., Котляр, В.М., Нові похідні (E)-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 кроссполучення Стіллє. «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,19 materialsscience and ecology». Тези доповідей, 7-9 грудня 2023 року. Волинський національний університет імені Лесі Українки. Луцьк, 2023, с 9- 10.

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Винаходи, корисні моделі, промислові зразки

Тарасенко, Д.О., Коломойцев, О.О., Чумак, А. Ю., Котляр, В.М., Рошаль О.Д., Спосіб глікозилювання похідних 3-гідроксихромону. Патент України № a202303325, 2023.

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами: 0120U105227

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Котляр Володимир Миколайович
2. Volodymyr Kotlyar

Кваліфікація: к. х. н., доц., 02.00.03

Ідентифікатор ORCHID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Код за ЄДРПОУ: 02071205

Місцезнаходження: майдан Свободи, буд. 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Богза Сергій Леонідович
2. Serhii Bohza

Кваліфікація: д. х. н., старший науковий співробітник, 02.00.03

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-1274-3720

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417325

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Академічний

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ляпунов Олександр Юрійович
2. Alexander Lyapunov

Кваліфікація: к. х. н., старший науковий співробітник, 02.00.03

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-7538-303X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Сектор науки: Університетський

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Коваленко Сергій Миколайович
2. Sergiy Kovalenko

Кваліфікація: д. х. н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0003-2222-8180

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Код за ЄДРПОУ: 02071205

Місцезнаходження: майдан Свободи, буд. 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Колос Надія Михайлівна
2. Nadya Kolos

Кваліфікація: д. х. н., професор, 02.00.03

Ідентифікатор ORCHID ID: 0000-0002-7520-656X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Код за ЄДРПОУ: 02071205

Місцезнаходження: майдан Свободи, буд. 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Сектор науки: Університетський

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Іванов Володимир Венедиктович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Іванов Володимир Венедиктович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Шевченко Андрій Олександрович
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна