

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію **Половковича Святослава Володимировича**  
*«Конструювання конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4-хінонів,  
хіноксалінів та 1,3,5-триазинів»,*  
подану на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук  
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

*Актуальність роботи.* Одними з найпоширеніших скафолдів, які використовують для створення нових лікарських препаратів є гетероциклічні системи. Їхня модифікація фармакофорними фрагментами дає змогу конструювати нові класи сполук, які прогнозовано виявляють фізіологічну дію. Це стосується, зокрема, хіноксалінів та шестичленних азотистих гетероциклів, які були об'єктами дисертаційного дослідження. Похідні 1,3,5-триазину є важливими вихідними сполуками для створення різноманітних продуктів з практичним використанням. Дисертант досліджував також шляхи синтезу конденсованих гетероциклічних сполук з 1,4-нафтохіноновим фрагментом, вихідним реагентом для чого слугував комерційно доступний 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон. Слід зазначити, що багато похідних нафтохінону мають фармакологічні властивості. Серед них є цитотоксичні і такі, що виявляють значну антибактеріальну, протигрибкову, противірусну, інсектицидну, протизапальну чи жарознижувальну дії. Рослини, що містять похідні нафтохінону використовують у східній медицині. У даний час актуальним стає синтез три- і тетрациклічних конденсованих систем з 1,4-нафтохіноновим ядром, оскільки сполуки такого типу є ефективними протипухлинними агентами, чимало з них знаходяться на різних стадіях клінічного і доклінічного дослідження. Хіноїдні сполуки застосовують також у різних галузях техніки. Це і обумовлює актуальність дисертаційного дослідження, скерованого на розробку синтетичних підходів до поліфункційних сполук на основі хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів.

Дисертаційна робота Половковича С.В. виконана у руслі наукової тематики кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та

біотехнології Національного університету “Львівська політехніка” і є складовою держбюджетних тем цієї кафедри та грантів.

*Наукова новизна.* У дисертаційній роботі запропоновано нове вирішення наукового завдання, яке полягає у розробці ефективних підходів до конструювання на основі похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів нових гетероциклічних систем з подальшою їх модифікацією. Найважливіші результати що мають наукову новизну:

- Опрацьовано нові підходи до синтезу гетарилзаміщених нафталін-1,4-діонів, які ґрунтуються на реакції нуклеофільного заміщення в 2,3-дихлонафтохінонах та виявлено вплив замісника у ароматичному кільці хінону на регіонаправленість таких реакцій.
- Розроблено оригінальний спосіб одержання 5-заміщених 5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діонів із послідовним застосуванням реакцій Сузукі та Бухвальда-Хартвіга, виходячи із 2,3-дибромнафтохінону.
- Вперше показано, що при взаємодії 1,4-дизаміщеного 2,3-біс(бромометил)-антрацен-9,10-діону з ароматичними гідразинами, на відміну від аналогічної реакції з 2,3-біс(бромометил)-хіноксаліном, формується остов 1,2-дигідронафто[2,3-*g*]фталазину.
- Систематично досліджено хімічну поведінку високореакційноздатного реагента – азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину у реакції Дільса-Альдера. Виявлено неочікуваний напрям такої взаємодії з 1,3-циклогексادیєном. Знайдено оптимальні умови циклоприєднання азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину з 1,3-дієнами, а при дослідження його взаємодії з антраценом зафіксовано утворення проміжного нестійкого забарвленого  $\pi$ -комплексу з переносом заряду. З'ясовано, що у реакції цього реагенту зі стирилом утворюється один з можливих регоізомерів оберненої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера. Експериментальними та DFT дослідженнями реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з фураном встановлено, що реакція двостадійна і продукт циклоприєднання зазнає сигматропного перегрупування. Взаємодія ж цього реагента з



вінілетиловим етером та вінілацетатом одностадійно веде до утворення одного з можливих регіоізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера.

- Запропоновано нові варіанти реакції [3+2]-циклоприєднання до 1,4-нафтохінонів азометинів, одержаних з  $\alpha$ -амінокислот.

*Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, їх достовірність.* Аналіз матеріалів дисертаційної роботи показує, що дослідження виконані на належному науковому рівні з використанням сучасних методів органічного синтезу та фізичних методів дослідження хімічних сполук, включаючи рентгеноструктурний аналіз, ІЧ- та ЯМР-спектроскопію, мас-спектрометрію, хроматографію, елементний аналіз. Віртуальний скринінг сполук проводився з використанням програмного пакету "PASS-online". Для проведення докінгових досліджень використано програмний пакет Small Molecule Drug Discovery компанії Schrödinger. Квантово-хімічні розрахунки проведено на DFT-рівні з використанням програмного пакету GAUSSIAN 09. Визначення антимікробної, протипухлинної, антитромботичної активності сполук проводили з використанням загальноприйнятих методик. Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях, доказі будови нових сполук, логічно витікають з отриманих результатів і є достовірними.

*Практичним доробком* дисертаційної роботи, крім одержання біоактивних сполук, можна вважати також внесок у розвиток сучасної синтетичної органічної хімії. Зокрема, дисертант розробив препаративні методи низки похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазину. У результаті *in vitro* досліджень біологічної активності синтезованих сполук виявлено перспективні з точки зору практичного використання нові речовини, які проявляють антимікробну, антитромботичну та протипухлинну активність.

*Структура і обсяг роботи.* Дисертація побудована класично і містить вступ, 5 розділів, висновки, список літератури, що нараховує 501 посилання, 35 таблиць та 89 рисунків. Загальний обсяг дисертації складає 385 сторінок і 93 сторінки додатків окремим томом.



У першому розділі наведено літературні дані щодо методів одержання та властивостей нафталін-1,4-діонів, хіноксалінів та тіосульфокислот і викладено результати досліджень, що стосуються синтезу похідних цих класів сполук із застосуванням реакції нуклеофільного заміщення. На підставі експериментальних даних та результатів квантово-хімічних розрахунків виявлено орієнтуючий вплив замісника у ароматичному кільці хінону на регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення. Реакціями нуклеофільного заміщення одержано низку тіосульфонатів на основі галогенометильних похідних хіноксалінів та хінонів. Встановлено селективний характер алкілювання солей *n*-аміно(*n*-ацетиламіно)-бензентіосульфокислот за S-нуклеофільним центром. Автор вдало використовує теорію ЖМКО.

У другому розділі проаналізовано наявні дані стосовно циклоконденсації 1,2-, 1,3-, 1,4-бінуклеофілів з галогенопохідними хінонів, хіноксалінів і триазинів та наведено власні результати щодо конструювання конденсованих гетероциклічних систем з хіноїдним, хіноксаліновим та триазиновим фрагментами. Опрацьовано підхід до синтезу анельованих полігетероциклічних похідних нафталін-1,4-діону з використанням реакції циклоконденсації S- та N-заміщених 2-хлоро-((4*H*-1,2,4-триазоліл)-сульфаніл)-нафталін-1,4-діонів. Варто відзначити розроблений дисертантом спосіб одержання заміщених бензо[*b*]карбазол-6,11-діонів з використанням реакції Бухвальда-Хартвіга.

Третій розділ стосується реакцій циклоприєднання за участю хінонів. Наведено літературні дані та подано результати власних досліджень. Розділ багатоплановий і насичений науково вагомими результатами. Зокрема, встановлений регіоселективний характер циклоприєднання ряду дієнів положення 2 чи 3 5-*R*-нафталін-1,4-діонів та розроблено препаративно зручні методи синтезу нових поліциклічних сполук.

У четвертому розділі наведено методики синтезів, характеристики частини нових сполук. Варто відзначити, що у багатьох реакціях утворювались суміші регіоізомерів, що ускладнювало експерименти, але дисертант зумів виділяти і охарактеризовувати ізомери, застосовуючи різні види хроматографії.

У п'ятому розділі представлено результати вивчення біологічної активності синтезованих сполук.

*Повнота опублікування* результатів дисертації у наукових фахових виданнях. Основні положення дисертаційної роботи достатньо ґрунтовно висвітлено у 14 статтях у наукових фахових виданнях України, 11 статтях у наукових періодичних виданнях інших держав, 3 патентах України. Всього за темою дисертації опубліковано 29 статей. Автореферат за змістом відповідає дисертації та відображає суть роботи.

*Зауваження.*

- Дисертація присвячена конструюванню конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів. Це досить різнопланові об'єкти і деякі фрагменти роботи все ж почасти випадають з контексту.
- Реакції нуклеофільного заміщення хлору в 2,3-дихлорнафтохінонах аміномеркаптотриазолами проводили в умовах, в яких могла би відбуватися циклізація з утворенням тіадіазинового циклу. Чи дисертант врахував таку можливість?
- Висновки про регіонаправленість деяких реакцій автор робить лише на підставі квантово-хімічних розрахунків (наприклад, стор. 66, 69, 173). Надійнішим підтвердженням були би дані двовимірної ЯМР спектроскопії чи РСА. Як видно з отриманих експериментально і розрахованих квантово-хімічно хімсувів у спектрах ЯМР, такий підхід не вирішує всіх питань.
- Синтез сполук 1.191–1.195 не пов'язаний з тематикою дослідження. Це ж стосується сполук 1.205–1.215 (гідразинні похідні триазину).
- Літогляд до розділу 3 дещо хаотичний; не окреслено чітко межі за об'єктами чи роками публікацій.
- Незрозуміло, чому у спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполук 3.122–3.126 немає двох синглетів ароматичних протонів, що є очікуваними для наведеної структури.



- При взаємодії азо-біс-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину з циклогексادیеном на підставі спектральних даних автор робить висновок про розкриття циклу останнього. Це потребувало хоча б версії пояснення, адже С–С-зв'язок розривається у м'яких умовах.
- Якщо обговорення результатів досліджень біологічної активності включені в основну частину дисертації, то слід було навести і конкретні методики, а також використати препарати порівняння.
- Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки 1.198а (с. 87) і його опис у додатку (с. 22) не узгоджуються. У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки 3.124 сигнал ароматичних протонів помилково ідентифікований як квіртет. У описі цього ж спектру немає сигналу ацетильної групи. У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки 1.202а видно сигнали мінорного продукту.
- Висновки дисертант сформулював не найкращим чином; наведено забагато конкретних назв сполук.
- Інколи дисертант надто детально викладає тривіальні відомості, наприклад, розділ 3.1; стор. 42. На деяких схемах реакцій не вказана відповідність номерів сполук і замісників. Не скрізь є посилання у тексті на рисунки і схеми. Є недоліки в оформленні бібліографії. Так, не наведено назви статей 99–105. Посилання 225–232 не узгоджуються із текстом. У тексті трапляються неправильні чи невдалі формулювання (наприклад, «окислення», «у присутності», «утилізований», «циклоконденсувались»). Невиправлених помилок друку у дисертації чимало.

Ці зауваження не мають принципового характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Вважаю, що за актуальністю та новизною одержаних результатів, їх практичним значенням дисертаційна робота «Конструювання конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів» відповідає вимогам до докторських дисертацій, визначених «Порядком

присудження наукових ступенів», а її автор, Половкович Святослав Володимирович заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

доктор хімічних наук, професор

завідувач кафедри органічної хімії

Львівського національного університету

імені Івана Франка

М.Д. Обушак

Підпис М.Д. Обушака засвідчую:

Вчений секретар

Львівського національного університету

імені Івана Франка, доцент



О.С. Грабовецька