

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Луніна Володимира Вікторовича «Синтез та властивості продуктів
діазоніювання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів»
подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за
спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність теми, її зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Діазонієві солі в сучасному органічному синтезі залишаються одним з важливіших класів введення або зміни функціональних замісників в органічній молекулі. Їх використання у різноманітних типах реакцій відкриває доступ до нових класів сполук. Завдяки широкому спектру синтетичних можливостей та з метою конструювання нових речовин з потенційною біологічною дією, перспективними є маловивчені діазонієві солі 9,10-антрацендіону. Ймовірно, 1(2)-функціоналізовані 9,10-антрацендіони завдяки своїм конструкційним особливостям повинні непогано зв'язуватись з біорецепторами, проявляючи широкий спектр біологічної активності. Таким чином, застосування діазонієвих солей для функціоналізації 9,10-антрацендіонового ядра з метою створення нових потенційно біоактивних молекул є одним із актуальних завдань сучасної синтетичної органічної хімії. Дисертаційна робота є фрагментом фундаментальних досліджень кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» та виконувалась в межах науково-дослідних робіт: «Розробка теоретичних основ синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних сполук – потенційних субстанцій різної біологічної дії» (№ держреєстрації 0113U003187), «Створення нових перспективних біологічно активних сполук на основі сульфуро- і нітрогеновмісних похідних карбоциклічних і гетероциклічних структур» (№ держреєстрації 0116U004138).

Аналіз основного змісту роботи, ступеня обґрунтованості наукових положень та висновків.

Представлена дисертаційна робота оформлена у відповідності до вимог МОН України. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків списку використаних джерел та додатків. Основний зміст роботи представлений на 173 сторінках друкованого тексту, містить 11 таблиць, 38 рисунків, список використаних літературних джерел з 204 посилань та додатки.

У першому розділі представлені узагальнені літературні дані щодо варіантів синтезу та перетворень діазонієвих солей 9,10-антрацендіону та подальшого синтетичного використання продуктів діазоніювання.

У другому розділі досліджено умови застосування діазонієвих солей для функціалізації 1, 2 та 5 положень 9,10-антрацендіонового ядра нітрогеновмісними гетероциклічними фрагментами. З цією метою з успіхом були використані реакції диполярного [3+2]-циклоприєднання 1(2)-азидо- та 1,4-діазидо-9,10-антрацендіонів до функціалізованих алкінів. Зовсім інший підхід був застосований для функціоналізації 9,10-антрацендіонового ядра піридиновим фрагментом, а саме - арилювання піридину гідросульфатами 9,10-антраценіл-1(2)-діазонію в умовах реакції Гомберга-Бехмана-Хея.

Третій розділ присвячений дедіазоніюванню солей діазонію 9,10-антрацендіону реакціями з різноманітними S-нуклеофілами. Розроблено умови синтезу дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону, запропоновано методи синтезу сульфідів та перхлоратних солей дитіокарбаматів з 9,10-антрацендіоновим фрагментом.

В четвертому розділі описано синтез та дослідження хімічної поведінки 9,10-діоксоантраценілгідразонів, функціоналізованих високореакційними угрупованнями. Розроблені препаративно зручні варіанти синтезу нових піразольних, тетразольних та амідоксимних похідних на основі 9,10-антраценілгідразонів.

Пятий розділ цілком присвячений дослідженню біологічної активності вперше описаних в дисертації сполук. За результатами *in silico* прогнозування проведено експериментальні дослідження по виявленню антибактеріальної, протигрибкової, антиоксидантної, антитромбоцитарної, протеїнтирозинкіназної, та протипухлинної активності синтезованих речовин. Для перспективних сполук проведено дослідження гострої токсичності.

У **висновках** коректно сформульовано основні результати дисертаційної роботи.

Автореферат дисертації за структурою та за змістом відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Показано, що 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіони в умовах купрум(І)-каталізованої реакції є зручними синтонами для отримання раніше невідомих моно- та біс-1,2,3-триазольних похідних 9,10-антрацендіону. Встановлено, що 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіони в реакціях із фенілацетиленом та метиловим естером ацетиленкарбонової

кислоти, окрім цільових бістриазолів, утворюють ще продукти диполярного приєднання по одній азидогрупі.

Знайдено, що арилювання піридину 1- та 2-діазоній гідросульфатами 9,10-антрацендіону в умовах модифікованої реакції Гомберга-Бахмана-Хея протікає не регіоселективно, виявлено вплив температури на співвідношення утворення ізомерів піридину. Встановлено, що переважаючими продуктами реакції є 1- та 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діони.

Показано, що діазонієві солі 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону є зручними дедіазоніюючими реагентами, зокрема у водному середовищі в некаталітичних умовах на їх основі одержанні моно- та бісдитіокарбаматні похідні 9,10-антрацендіону. Встановлено, що 9,10-діоксоантраценілдитіокарбамати при дії суміші H_2SO_4 - AcOH та наступній обробці 70%-ою HClO_4 утворюють перхлоратні солі. Арилювання тритіокарбонатів меркаптоацетатної кислоти або 2-меркаптобензотіазолу гідросульфатами 9,10-діоксоантраценіл-1(2)-діазонію приводить виключно до утворення сульфідних похідних.

Запропоновано зручний шлях одержання 9,10-діоксоантраценгідразонів метиленактивних карбонільних сполук з використанням доступних реагентів у водному середовищі у м'яких некаталітичних умовах. Виявлено вплив природи карбонільвмісної компоненти на час перебігу реакції С-арилування карбонільних похідних і показано, що β -дикарбонільні сполуки є більш реакційноздатні, ніж монокарбонільні. На основі легкодоступних діоксоантраценілгідразонів малонодинітрилу, ацетилацетону, етилових естерів ціаноацетатної та ацетацетатної кислот запропоновано ефективні підходи до отримання серії похідних з амідоксимним, піразольним та тетразольним фрагментами.

Практичне значення результатів дисертаційної роботи.

Розроблено препаративно зручні методики для одержання раніше невідомих похідних 9,10-антрацендіону - 1,2,3-триазольних, піридинових, дитіокарбаматних, гідразонових, амідоксимних, піразольних та тетразольних сполук, які є основою для цілеспрямованого дизайну нових біологічно активних речовин. Методами експериментального тестування *in vitro* серед одержаних похідних виявлені сполуки з високою бактерицидною, фунгіцидною, антиоксидантною, антитромбоцитарною та протипухлинною активностями. Зокрема, 9,10-діоксо-9,10-дігідроантрацен-1-іл піролідин-1-карбодитіоат характеризується широким спектром антибактеріальної, протигрибкової, антиоксидантної та цитотоксичної дії.

Достовірність та обґрунтованість наукових положень та рекомендацій.

Будова вперше синтезованих сполук надійно доказана за допомогою сучасних фізико-хімічних методів дослідження: ЯМР ^1H та ^{13}C , ІЧ, УФ спектроскопії, хроматомас-спектрометрії. Розділення сумішей ізомерів здійснено за допомогою рідинної хроматографії, а контроль перебігу реакцій – хроматографією на тонкому шарі.

Повнота опублікування основних результатів дисертації у наукових фахових виданнях.

Основні матеріали дисертаційної роботи опубліковано у 17 наукових працях, з яких 2 статі у фахових виданнях України, 6 статей у виданнях іноземних держав, 9 робіт – у матеріалах і тезах українських та міжнародних конференцій.

Зауваження щодо дисертаційної роботи.

1. Не обговорюється регіоселективність циклоприєднання азидів до алкінів, адже відомо, що реакції 1,3-диполярного циклоприєднання супроводжуються утворенням регіоізомерів.

2. Автор в реакціях дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-антрацендіону у присутності дитіокарбамінових кислот та тритіокабонатів використовує лише одне співвідношення реагентів, а саме 1:3. Не зрозуміло, чому вибране таке співвідношення.

3. У дисертаційному дослідженні автор використовує в більшості випадків діазоній сульфати, але у деяких випадках застосовує діазоній хлориди. Слід було би обґрунтувати використання тої чи іншої солі.

4. При одержанні сполуки **3.36** дисертант використовує водно-ацетонову суміш як середовище, в той час, як при синтезі 9,10-діоксо-антраценілгідразону **4.2a** ацетон у водному середовищі виступає як реагент. Тому, виникає питання, чи має місце протікання конкуруючої реакції С-арилування ацетону при синтезі сульфідної похідної **3.36**?

5. У роботі було одержано низку нових антрахінонілгідразонів, зокрема **4.2a,b,e**, **4.3a,b,e**, **4.2f**, **4.9a**, **4.9b**, **4.10a**, **4.10b**, **4.12-4.15**, у вигляді лише одного геометричного ізомера. Автор на основі значень спектрів ^1H ЯМР трактує Z-структуру для таких гідразонів. Доцільним було би провести рентгеноструктурний аналіз хоча б для одного представника з перелічених вище гідразонів.

Зустрічаються помилки:

На стор. 35 не ацетатна кислота **1.49**, а 9,10-діоксо-1-антраценіл-ацетатна кислота.

На стор. 50 в структурі **1.23** в положенні 4 не ацетильна- а ацетоксі-група.

Зустрічаються невдалі вирази:

термін «прогнозований біологічний скринінг» на с. 2 автореферату є не зовсім вдалим, варто використовувати загальноприйнятий «віртуальний скринінг».

«арабські вчені» - стор.29,

«арилування залишком 9,10-антрацендіону» - стор.35,

для сполук піридину позначення ізомерів префіксами *орто-*, *пара-*, *мета-* не використовується.

Але наведенні зауваження не зменшують наукового та практичного значення дисертаційної роботи.

Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН.

Дисертаційна робота Луніна Володимира Вікторовича «Синтез та властивості продуктів діазонування 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів» є завершеним науковим дослідженням в рамках поставленого завдання по вирішенню до проблем синтетичного застосування діазонієвих солей 9,10-антрацендіону для отримання перспективно біоактивних 1- та 2-функціоналізованих 9,10-антрацендіонів.

Вважаю, що за актуальністю, об'ємом експериментальних досліджень, новизною отриманих результатів та їх значенням дисертаційна робота Луніна В.В. «Синтез та властивості продуктів діазонування 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук, цілком відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» МОН, затвердженого постановою Кабінету міністрів України №567 від 24 липня 2013р., а її автор Лунін Володимир Вікторович заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри медичної та
фармацевтичної хімії
Вищого державного навчального
закладу України «Буковинський
державний медичний університет»
доктор хімічних наук, професор

 М. К. Братенко

Підпис д.х.н., професора Братенка Михайла Калініновича засвідчую:

Учений секретар БДМУ

 І. І. Павлуник

