

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію **Стасевич Марини Володимирівни**
«Функціоналізовані похідні 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону: синтез та біологічна активність»,

подану на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність роботи. Дисертаційна робота Стасевич М.В. присвячена розробленню методології структурної модифікації 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів та їх похідних, що дозволило розвинути фундаментальні уявлення про особливості реакційної здатності такого типу сполук та показати нові можливості їхнього використання як зручних реагентів в органічному синтезі та як будівельних блоків для конструювання нових речовин з вираженим комплексом біологічних властивостей.

Похідні антрахінону стали відомими завдяки широкому застосуванню у ролі барвників (природних і синтетичних), біологічно активних речовин, протипухлинних лікарських засобів, аналітичних реагентів, індикаторів, люмінофорів, каталізаторів для промислово важливих процесів тощо. Можливість отримання на основі функціоналізованих антрахінонів таких практично цінних речовин забезпечує зв'язок досліджень в області хімії антрахінону з важливою задачею конструювання нових гібридних сполук, що мають потрібний комплекс хімічних, фізичних та біологічних властивостей.

Збільшення числа публікацій, які стосуються синтезу та застосування похідних 9,10-антрацендіону свідчить про постійний інтерес дослідників до цих речовин. Водночас, чимало класів сполук з антрахіноновим ядром все ще залишаються маловивченими. Незважаючи на свою багату хімічну історію, дотепер не втрачають свого синтетичного значення 1(2)-аміноантрахінони, які відзначаються пониженою основністю аміногрупи, результатом чого є специфічний перебіг їхніх структурних перетворень, а часом відсутність аналогії з поведінкою інших ароматичних амінів. Загалом, багато цікавих та важливих аспектів хімії амінозаміщених 9,10-антрацендіонів для органічного, у тому числі і гетероциклічного синтезу, є ще не з'ясованими, оскільки основна

увага дослідників зосереджувалась на вивченні найпростіших реакцій ацилювання, алкілювання, азосполучення, Зандмайера, Меєрвейна та гетероциклізації. У той же час структурні модифікації 1(2)-аміно-9,10-діоксоантраценів, які б приводили до нових ациклічних, лінійно-функціоналізованих та гетероциклічних систем залишаються невідомими. Саме тому, актуальною та науково-обґрунтованою є проблема системного дослідження тих нових реакцій, які б стали вагомою базою для розроблення підходів до оригінальних функціональних похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, як базових систем для синтетичних та біомедичних цілей.

Робота виконувалась у руслі науково-дослідних тем кафедри біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».

Наукова новизна. У дисертаційній роботі розроблено підходи до структурної модифікації 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів та їхніх похідних, що сприяло розвитку уявлень про реакційну здатність таких сполук та виявленню нових можливостей їхнього застосування в органічному синтезі та для конструювання нових практично корисних речовин.

Встановлено, що в умовах *in situ* формування карбоксилату амонію відбувається N-ацилювання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів. Виявлені реакції ДМСО-ініційованого гідроксилування, метилтіонування та внутрішньомолекулярної циклізації (9,10-діоксоантрацен-1-іл)-N-хлорацетаміду.

Вперше виявлено, що одержані N-бензоїл-N'-(9,10-діоксоантрацен-1(2)-іл)тіосечовини в умовах лужного гідролізу зазнають розриву –NH–C(S)– зв'язку та кількісно перетворюються у аміно-9,10-діоксоантрацени.

Запропоновано зручні шляхи використання N-бензоїл-N'-(9,10-діоксоантрацен-1(2)-іл)тіосечовин у реакціях циклізації з α -бромоацетоном, гідразингідратом та азидом натрію для синтезу ряду нових азофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону – 2-імініотіазолів, 1,2,4-тріазолів та 1,5-заміщених тетразолів.

Вперше виявлено ефективність використання молекулярного йоду у реакції Клаусона-Кааса між аміно-9,10-антрацендіонами та 2,5-диметокси-тетрагідрофураном для однореакторного одержання моно- та біспіроліл-антрацендіонів.

Виявлено особливості [3+2]-циклоприєднання 1,4(1,5)-діазидо-9,10-діоксоантраценів з термінальними алкінами в умовах CuAAC.

Запропоновано модифікований некаталітичний варіант реакції Яппа-Клінгемана для одержання у водному середовищі гідразонів метиленактивних моно- та дикарбонільних сполук з 9,10-діоксоантраценільним кільцем у гідразоновому фрагменті молекули. Розроблено однореакторні підходи до піразоло-, тетразоло- та амідоксимо-функціоналізації іліденового фрагмента гідразонів малононітрилу, етилціаноацетату, ацетилацетону та етилацетоацетату.

Синтезовано перші представники нової анельованої системи 9,10-антрацендіону – антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-триону.

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 органічний синтез, тонкошарову хроматографію, колонкову хроматографію, елементний аналіз, спектральні методи (ІЧ-, УФ-, ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія), рентгеноструктурний аналіз, квантово-хімічні розрахунки, віртуальний і експериментальний біологічний скринінг. Визначення різних видів біологічної активності сполук проводили з використанням загальноприйнятих методик.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані у 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 сучасну синтетичну органічну хімію, зокрема, розвинута хімія аміноантрахінонів.

У результаті *in vitro* та *in vivo* тестувань нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів виявлено перспективні сполуки як з селективною антибактеріальною, протигрибковою, антиоксидантною, антитромбоцитарною, антивірусною, протисудомною, тирозинпротеїнкіназною та протипухлинною активністю, так і помірнотоксичні ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) похідні з плеiotропною дією. Запропоновані механізми протипухлинної дії перспективних дитіокарбаматів та антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трионів.

Структура і обсяг роботи. Дисертація побудована класично і містить вступ, 6 розділів, висновки, список літератури, що нараховує 518 посилань, 17 таблиць та 67 рисунків. Загальний обсяг дисертації 424 сторінки.

Огляд літературних джерел (перший розділ) у представленій роботі присвячений 1(2)-*N*-функціонально заміщеним 9,10-антрацендіонам, зокрема модифікації 9,10-антрацендіонів реакціями алкілювання, арилювання, ацилювання, діазотування, ізотіоціанатування, ізоціанатування та гетероциклічними конденсованими і неконденсованими фрагментами. Опрацьована наявна інформація щодо біологічних властивостей похідних аміно-9,10-антрацендіонів. Для літературного огляду авторка використала як класичні, так і нові літературні джерела та публікації. Розділ достатньо насичений інформацією з даної тематики.

У другому розділі дисертантка описала дослідження, що стосуються особливостей взаємодії аміноантрацендіонів з електрофільними реагентами. Описана взаємодія 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетаміду з низкою амінокислот та дитіокарбаматів. Вивчені особливості тіоціанування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів, а саме визначено вплив положення хлорацетамідного фрагменту в 9,10-антрацендіоновому кільці на утворення продуктів реакції. Проведено синтез

нових тіосечовинних похідних 9,10-антрацендіону, гуанідинів на їх основі та показане використання *N*-бензоїл-*N*'-тіосечовин 9,10-антрацендіону для азолофункціоналізації. Вивчено синтез нових пірольних похідних аміноантрацендіонів та вплив положення аміногрупи.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений дедіазоніюванню діазонієвих солей 9,10-антрацендіону за наявності *S*-нуклеофілів. Синтезовані моно- та біс-дитіокарбаматні похідні 9,10-антрацендіону. Досліджено поведінку дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону у середовищі H_2SO_4 - $AcOH$ з подальшою обробкою реакційної суміші 70% $HClO_4$. Дисертантка дослідила дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-антрацендіону за наявності тритіокарбонатних похідних меркаптооцтової кислоти та 2-меркаптобензотіазолу і встановила будову продуктів реакції. Представлено результати 1(2)-функціоналізації 9,10-антрацендіону азотистими гетероциклами. Регіоселективною клік-реакцією синтезовано нові 9,10-антрацендіони з 1,2,3-триазольним фрагментом. Встановлено, що піридин арилюється діазонієвими солями 9,10-антрацендіонів у м'яких умовах та визначені продукти реакції арилювання. Досліджено вплив температурних умов реакції на співвідношення ізомерів, наведені дані щодо підтвердження будови одержаних сполук.

У четвертому розділі дисертації описано синтез 9,10-діоксоантраценілгідразонів та їхні перетворення. Синтезовано діоксоантраценілгідразони азосполученням метиленактивних карбонільних сполук діазонієвими солями 9,10-антрацендіону. Дисертантка розробила препаративно зручні варіанти синтезу раніше невідомих піразолів і тетразолів на їх основі. Описано одержання амідоксимних похідних на основі антрацендіоніл гідразонів малонодинітрилу, естерів ціанооцтової та ацетооцтової кислот, а також ацетилацетону, які можуть бути використані як структурні блоки для одержання різних типів сполук. Запропоновано підходи до синтезу нових 9,10-антрацендіонових систем, анельованих з 1,2,3-триазин-4(3*H*)-оновим та піридо[1,2-*a*]піримідин-4-оновим ядрами.

У п'ятому розділі представлено результати комп'ютерного прогнозування та експериментальних досліджень біологічної активності одержаних похідних 9,10-антрацендіонів. У цьому розділі наведені результати експериментального тестування на антибактеріальну, протигрибкову, антиоксидантну, антитромботичну, тирозинпротеїназу, протівірусну, протисудомну та протипухлинну активність. Визначені деякі кореляції «структура-активність» синтезованих сполук. Досліджені барвникові властивості деяких похідних, одержаних у роботі.

Шостий розділ містить експериментальну частину, де описані детальні методики синтезу одержаних у дисертаційній роботі похідних 9,10-антрацендіону. Методики описані доступно, хімічно грамотно, що дозволить відтворити речовини за необхідності. Наведені фізико-хімічні константи сполук, описані характеристики з використанням ^1H , ^{13}C -, ^{19}F - ЯМР- та ІЧ-спектрів, хромато-мас-спектрів, що доводить чистоту, індивідуальність та новизну синтезованих продуктів.

За обсягом та якістю досліджень ця робота відповідає рівню докторської дисертації.

Повнота опублікування результатів дисертації у наукових фахових виданнях. Основні положення дисертаційної роботи достатньо ґрунтовно висвітлено у 12 статтях у наукових фахових виданнях України (4 з яких входять до міжнародних наукометричних баз даних), 16 статтях у наукових періодичних виданнях інших держав, 3 патентах України. Автореферат за змістом відповідає дисертації та відображає суть роботи.

Зауваження:

- У підрозділі 2.1 описано розроблену ацилюючу систему – карбонова кислота + тіоціанат амонію. Такий реагент не діяв лише на 1-аміно-9,10-антрацендіон, який у положенні 2 містив атом хлору. Дисертантка не висловила своєї версії пояснення цього факту. Крім того тут доцільно було би порівняти результати застосування цієї системи і хлорангідридів карбонових кислот.

- Чи випробовували розроблену ацилюючу систему для одержання хлорацетильних похідних (схема 2.3)?
- Є питання до схеми 2.9, де показано, що після того, як інтермедіат А елімінує аніон SCN^- , утворюється карбоаніон Б.
- У схемі 2.16 не дотримано балансу зарядів для інтермедіату А.
- Варто відзначити всесторонній аналіз продуктів арилювання піридину з метою з'ясування регіонаправленості реакції. Авторка використовує тут дані розрахункових спектрів ЯМР 1H , хоча розбіжності значень розрахованих і експериментальних хімсзувів є значними. Вочевидь, надійнішу інформацію дають наведені там спектри ЯМР ^{13}C та порівняння одержаних спектральних даних з літературними.
- Значення розрахованих теплот утворення трьох ізомерних продуктів арилювання піридину відрізняються в інтервалі лише 0,6 ккал/моль. Можливо варто було кватернізувати піридини після хроматографічного виділення і аналізувати спектри ЯМР 1H – які сигнали змістились у слабе поле.
- Для сполуки 2.11 авторка слушно вказує на аміно-імінну таутомерію на підставі даних спектру ЯМР 1H . А що можна сказати з приводу Z,E-ізомерії для іміно-форми цієї сполуки?
- Використані у роботі азиди варто було описати, особливо це стосується діазидів 1.130, 3.13.
- У першому розділі згадано роботу, де описують варіанти фторарилування ненасичених сполук в умовах реакції Мервейна (с. 66–67). Варто було критичніше аналізувати ці дані, зважаючи на вкрай низьку реакційну здатність фторид-аніону у водних розчинах. Подібні реакції вдалось здійснити лише недавно за допомогою нового реагента – селекфлуору.
- У роботі трапляються описки та дрібні помилки. У формулі сполук 2.12 в дисертації та авторефераті пропущено R. Слід уникати формулювання “у присутності” (за наявності).

Зауваження не є суттєвими і не впливають на позитивну оцінку роботи, а також на теоретичну та практичну значимість одержаних результатів.

Вважаю, що за актуальністю та новизною одержаних результатів, їх практичним значенням дисертаційна робота «Функціоналізовані похідні 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону: синтез та біологічна активність» відповідає вимогам до докторських дисертацій, визначених «Порядком присудження наукових ступенів», а її автор, Стасевич Марина Володимирівна 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