66-72-93/1
27.10.2023р.

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора хімічних наук, старшого наукового співробітника, завідувача лабораторії конденсованих гетероциклічних сполук Інституту органічної хімії НАН України БОГЗИ Сергія Леонідовича на дисертацію ШУПЕНЮКА Василя Ігоровича

«СИНТЕЗ ТРИАЗЕНІВ НА ОСНОВІ 4-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАХІНОНУ»,

подану до захисту у спеціалізовану вчену раду Національного університету «Львівська політехніка» на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Актуальність обраної теми дисертаційної роботи

Хімія азотовмісних молекул є одним із найбільш активних дослідницьких напрямів хімічної науки. Крім того, цей клас сполуки є другим за поширеністю ресурсом азоту на Землі. Вражаюча кількість знайдених оглядів у літературі виділяють ці дві важливі особливості. Фактично застосування хімії на основі азоту зараз поширюється на багато інших галузей науки, окрім органічної хімії, такі як: аналітична хімія, медична хімія, промислова хімія тощо. Триазени — особливий клас азотовмісних сполук, які включають три лінійних атоми азоту з подвійним зв'язком між першим і другим атомами азоту. Перша сполука триазену з'явилася в літературі в 1866 році, коли Маріус і Грісс повідомили про синтез 1,3-дифенілтріазена. З тих пір неодноразово задокументовано важливість триазенів та їх похідних у різних областях. Триазени є універсальними і, отже, корисними сполуками в органічній хімії завдяки своїй стабільності та легкому включенню в різноманітні синтетичні перетворення. Існують різні приклади, коли триазени знайшли застосування, в тому числі: агенти алкілування ДНК, спрямовані на терапію раку; попередники в синтезі сполук, що мають медичне значення; в комплексоутворенні; як лінкери в твердофазному синтезі; у нанотехнологіях шляхом прищеплення їх до поверхонь силікону; як маскуючі групи при отриманні простих молекул і макромолекул; фотоактивні матеріали; захисні групи для сполук діазонію. Триазени також використовувалися як ліганди для перехідних металів і як універсальні проміжні продукти для синтезу гетероциклічних сполук, барвників і природних продуктів.

Антрахінон — це хінонова похідна антрацену, що зазвичай міститься в барвниках, пігментах і багатьох рослинах і організмах. Масовий синтез антрахінонів з фракції антраценової олії розпочався ще наприкінці 1800-х років. Синтетичні антрахінони дозволили виробляти барвники ще на початку 1900-х років. Більше ніж за 100 років зроблено багато структурних модифікацій антрахінону, що

призвело до розробки та синтезу великої кількості нових сполук з різною біологічною активністю. Загалом вважається, що антрахінонові сполуки мають протиракову дію головним чином через пошкодження ДНК, зупинку циклу та апоптоз. Нещодавні дослідження показали, що нові антрахінонові сполуки також можуть пригнічувати рак за допомогою параптозу, аутофагії, радіосенсибілізації, подолання хіміорезистентності та інших методів. Тому поєднання в одній молекулі фрагментів триазену та антрахінону, може статись, надасть синергетичний сплеск активності при розробці нових сполук. Даний клас органічних сполук має значний потенціал для подальших досліджень та розробки нових технологій у багатьох сферах науки та промисловості. Саме тому тема дисертації ШУПЕНЮКА Василя Ігоровича є надзвичайно актуальною.

Мета та завдання дослідження

Метою дисертаційного дослідження є розробка структурної модифікації 4-заміщених 9,10-антрацендіонових похідних для одержання нових функціоналізованих похідних, дослідження їх властивостей та потенціалу застосування для вирішення прикладних задач.

Відповідно до поставленої мети передбачалося виконання таких завдань:

- провести конденсацію Ульмана за участю бромамінової кислоти та встановити оптимальні умови перебігу реакції нуклеофільного заміщення з амінопохідними різної природи та дослідити реакційну здатність 4-заміщених 9,10-антрацендіонових похідних;
- дослідити кислотно-основні перетворення діазосполук ряду антрацендіону у різних середовищах;
- встановити умови перебігу реакції N-азосполучення діазопохідних 4-заміщених 9,10-антрацендіонсульфокислот з аліфатичними, ароматичними і гетероциклічними амінопохідними;
- синтезувати і дослідити реакційну здатність 4-заміщених 9,10-антрацендіоновмісних триазенів та отримати нові гетероцикли на їх основі;
- здійснити віртуальний скринінг синтезованих продуктів та визначити напрямки їх можливого практичного застосування шляхом експериментальних біологічних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри хімії середовища та хімічної освіти Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника та виконана в рамках науково-дослідної теми: «Синтез новітніх біологічно-активних сполук на основі нітрогеновмісних гетеросистем та триазенів антрахінонового ряду» (номер держреєстрації 0113U006314) та у рамках

держбюджетної теми: «Розроблення нітрогеновмісних похідних антрахінону з антибактеріальними властивостями» (номер держреєстрації 0119U103131).

Загальні дані про структуру дисертаційної роботи та аналіз її змісту

Дисертаційна робота викладена на 163 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, літературного огляду, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (152 найменування) та шести додатків. *Літературний огляд* складається з п'яти підрозділів. Перший з яких присвячений реакціям заміщення брому в 1-аміно-4-бром-9,10-антрацендіон-2-сульфоновій кислоті. В другому підрозділі розглянуті реакції аміногрупи 4-заміщених 9,10-антрацендіонів. Третій підрозділ охоплює синтез і хімічні властивості триазенів антрацендіонового ряду. У підрозділах 4 і 5 наведені відомості з біологічних властивостей 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону та фізичних властивостей плівок з триазенів антрахінонового ряду.

У *другому розділі дисертаційної роботи* розглянуто синтез 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону на основі реакцій заміщення брому і дослідження їх властивостей. *Третій розділ* присвячений фізико-хімічним дослідженням синтезованих похідних антрацендіазонію: визначенню констант кислотності, швидкості розкладу, констант швидкості реакцій азосполучення. *Четвертий розділ* описує синтез і хімічні властивості нових триазенів ряду 4-заміщених антрахінону, а також отримання наношарових плівок, виготовлених з антрацендіоновмісних триазенів, дослідження їх структури, морфології та електропровідності. *П'ятий розділ* містить результати зусиль автора з пощуку прогнозованої та експериментальної фармакологічної активності синтезованих сполук. Всі розділи супроводжуються експеримнтальною частиною.

Головні результати, викладені у цих розділах, на мій погляд такі:

- Розроблено новий шлях отримання 1,4-дизаміщених антрацендіонів заміщенням атома брому в похідни 1-аміно-4-бромантрацендіону аліфатичними і ароматичними амінами, амінокислотами, амінозаміщеними гетероциклами, знайдено залежність виходів бажаних сполук від будови субстрату та нуклеофілу, визачено побічні продукти. Оптимізовано реакцію відновлювального десульфування деяких отриманих сполук, та синтезовані нові похідні гетероциклічних систем антрапіримідину та антрапіразолу.
- Досліджено кислотно-основні перетворення діазопохідних амінів антрацендіонового ряду у слабокислому середовищі. Експериментально визначено стабільність діазосполук на основі 9,10-антрацендіону в залежності від pH реакційного середовища. Визначено швидкість реакції С-азосполучення з 1-гідроксинафтален-3,6-дисульфоновою кислотою. Показано що швидкість реакцій

азосполучення, як і швидкість розкладу солей антрацендіазонія, не є монотонною і має максимум в інтервалі pH 10-11.

- З використанням синтезованих в роботі нових 1-аміно-4-R-антрацендіонів одержані нові полуфцнкціоналізовані солі діазонію, досліджено синтез та хімічні властивості нових антрацендіонових триазенів. зокрема гетероциклізацією 4-заміщених ціанометилтриазенів отримано амінотриазоли. Обгрутовано стійкість ізомерної форми триазолів та запропоновано ймовірний механізм утворення триазолу 4.32 з триазену 4.23.
- Досліджено морфологію і особливості осадження на кремнієві полімерні плівки 4-антрацендіоновмісних триазенів кремнієві полімерні плівки. Виявлено залежність товщини плівки і її морфології від типу триазену. Дослідження електропровідності плівок показали дуже високий питомий опір і, відповідно, діелектричні властивості.
- Дисертантом проведені експериментальні дослідження деяких видів біологічної активності синтезованих сполук. Визначено сполуки з антимікробною та фунгіцидною дією. Вивчено цитотоксичність оцінені *in vitro* людських фібробластах крайньої плоті та 5 ракових клітинних лініях, знайдено протипухлину активність для однієї з молекул. Молекулярним докінгом спрогнозована достатня активність антрацендіонових структур у зв'язуванні з основною протеазою COVID-19, що робить синтезовані сполуки ймовірними інгібіторами коронавірусу.

Викладене вище свідчить про достатній рівень обгрунтованості висновків та рекомендацій дисертаційного дослідження. Висновки відповідають поставленим завданням та відображаються в оприлюдненій анотації дисертації. Поставлені задачі дисертаційного дослідження у цілому розкриті в повному обсязі.

Достовірність, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів

Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. Отримані дані підтверджені сучасними фізико-хімічними методами, зокрема, ^{1}H, та ^{13}C ЯМР спектроскопією, хроматомас-спектрометрією та елементним аналізом, спектрофотометричним та потенціометричним титруванням. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам та були опубліковані в статтях, де пройшли рецензування.

Наукова новизна дисертаційної роботи також не викликає сумнівів, оскільки автором, по-перше, розроблено синтетичні шляхи одержання нових полізаміщених триазенів антрацендіонового ряду, що відкриває нові можливості як для подальшої модифікації, так і для їх практичного застосування. Ретельно досліджено їх хімічні перетворення і фізико-хімічні властивості, започатковані перспективні напрями практичного використання одержаних результатів. Встановлено залежність перебігу реакцій бромозаміщених похідних з амінами від будови та основності аміну, запропоновано ймовірний

механізм елімінування продуктів реакції з диетаноламіном. На мій погляд, автором знайдений синергетичний ефект використання каталітичної пари залізо-мідь на прикладах взаємодії бромамінової кислоти з моно- і диетаноламіном, амінокислотами. Вперше отримано триазени на основі 9,10-антрацендіону, які в положені 4 антрахінонового кільця містять гетероциклічну сполуку або алкіламіногрупу. На основі 4-заміщених 1-аміно-9,10-антрацендіонів синтезовані нові антрапіримідини, піразолантрони, знайдено внутрішньомолекулярне перегрупування Дімрота як розвиток гетероциклізації цианметилтриазену.

Автором докладено значних зусиль до дослідження властивостей одержаних сполук фізико-хімічними і розрахунковими методами, проведено цікавий пошук можливих напрямів застосування нових молекул в межах медичної хімії та хімії матеріалів. На підгрунті антрахінонових похідних триазену вперше одержані нанорозмірні плівки, досліджено їх морфологію, показники заломлення і особливості осадження триазенів на кремнієву підложку, Отримано показники заломлення плівок 4-заміщених 9,10-антрацендіоновмісних триазенів.

На основі комп'ютерних скринінгових пакетів визначені можливі види біологічної активності синтезованих сполук. Також молекулярним докінгом спрогнозована достатня активність антрацендіонових структур в активному сайті зв'язування з основною протеазою COVID-19, що робить синтезовані сполуки ймовірними інгібіторами коронавірусу. Докладено зусиль і для експериментальних досліджень біологічної активності. Знайдені сполуки з антимікробною, фунгіцидною та протираковою дією. Протипухлину активність *in vitro* досліджено на 10 ракових клітинних лініях, знайдено, що одне з синтезованих похідних має значиму активність. Показано, що синтезовані 4-заміщені похідні 9,10-антрацендіону виявляють інгібуючий вплив на гальмування росту бактерій та грибів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено препаративно прості та зручні методики раніше не описаних нових і декількох відомих 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону. Реалізація на практиці запропонованого способу синтезу дозволяє збільшити вихід триазенів на основі 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону. Практичне значення одержаних результатів підтверджено Патентом України на корисну модель № 126814, заявл. 04. 01. 2018, опубл. 10. 07. 2018, Бюл. № 13 "Спосіб отримання триазенів ряду 4-заміщеного 9,10–антрахінону". Підібрано оптимальний метод осадження антрацендіонових триазенів на кремнієву підкладку для одержання плівок нанометрового розміру, які у перспективі можуть бути використані як діелектричні шари (заявка на Патент України № u202107189, заявл. 13.12.2021, "Метод отримання плівок на основі триазенів антрахінонового ряду").

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 27 наукових праць, з яких:

- 11 наукових статей у міжнародних та українських виданнях, 4 з яких входять до міжнародної наукометричної бази SCOPUS
- 1 патент України
- 15 тез доповідей у матеріалах всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації

Загалом оцінюючи дисертаційну роботу Шупенюка Василя Ігоровича як кваліфікаційну, варто зазначити окремі побажання та дискусійні питання:

- Автором не зазначається, яку роль у реакції амінування бромованих похідних антрахінону (розділ 2) відіграють взяті окремо солі заліза та міді, не перевірено вплив кисню на ефективність використаної каталітичної системи. Викликає також питання про вплив води і протонвмісних розчинників і доцільність залучення таких як диметилформамід і ацетонітрил. Можемо бачити, що незалежно від будови та основності/нуклеофільності використаних амінів реакція амінування має спектр шляхів розвитку. Це дуже привабливим для спрямованого синтезу переважно однієї з сполук, але потребує додаткових досліджень. На мою думку, лише питанню аміноліза у бромзаміщених функціоналізованих антрацендіонах можна було б присвятити окреме дисертаційне дослідження з огляду на привабливість продуктів перетворень.
- Знайдене перегрупування за Дімротом (розділ 4) є дуже цікавим, але досліджене на мій погляд недостатньо, хоча є однією з прикрас роботи. Загалом відзначу, що дослідження перетворень таких сполук як антрацендіони, що перевантажені замісниками різного характеру, є складним завданням.
- На мій погляд, автор накопичив достатній обсяг даних, щоб узагальнити результати щодо взаємодії амінів з бромзаміщеними антрацендіонами, але у висновках написав, що «умови проведення реакції N-азосполучення з малоосновними амінами, ароматичними, гетероциклічними амінами слід розглядати окремо» (висновок 4 дисертації).
- Створюючи, триазенові плівки нанорозмірної товщини, автор не навів дані щодо підтвердження нанорозмірності і методу її визначення.
- Дослідження таутомерії триазену 4.25 (стор.103) за допомогою ^{1}H ЯМР спектроскопії є логічним в межах тематики роботи, але обмежена кількість вимірів не дає можливості робити загальні

висновки, треба було залучити до експерименту кілька похідних триазену, які автор синтезував, а також зробити більше концентраційних співвідношень диметилсульфоксид – тетрахлорид вуглецю.

- Описання методик не завжди прозоре, як наприклад методика створення плівок з триазену (стор.119): «у колбу на 250 мл суспендували 25 г амінопропілу…». Про який амінопропіл йде мова?
- Інші зауваження відносяться до оформлення роботи. Не завжди використані назви сполук за правилами IUPAC. Не всі схеми мають нумерацію і не в усіх наведені виходи отриманих сполук.

Вказані зауваження, тим не менш, носять характер побажань або є суто технічними. Вони не зачіпають суті роботи, її принципових положень та висновків і не впливають на її високу оцінку та цінність.

Загальний висновок та оцінка дисертації

Загалом дисертаційна робота Шупенюка В.І. являє собою самостійне, цілісне та завершене дослідження з хімії, перетворень та властивостей нових похідних 9,10-антрацендіону, яке виконане на високому сучасному рівні. Поставлені задачі дисертаційного дослідження успішно реалізовані. Анотація повною мірою відповідає змісту дисертації і не містить інформації, яка була б відсутньою в роботі. Зроблені автором висновки загалом є обґрунтованими. Робота відповідає вимогам, що ставляться до кандидатських дисертацій у «Порядку присудження наукових ступенів», що затверджений Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 з подальшими змінами та доповненнями, а її автор Шупенюк Василь Ігорович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
завідувач лабораторії конденсованих гетероциклічних сполук
Інституту органічної хімії НАН України,
доктор хімічних наук,
старший науковий співробітник **Сергій БОГЗА**

Національна академія наук України
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ
м. Київ
Ідентифікаційний код