

67-42-93/2  
30.10.2023р.

## ВІДГУК

**офіційного опонента- доктора хімічних наук, доцента кафедри органічної хімії Національного університету «Львівська політехніка» ГЕВУСЯ Ореста Івановича на дисертаційну роботу ЩУПЕНЮКА Василя Ігоровича «СИНТЕЗ ТРІАЗЕНІВ НА ОСНОВІ 4-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАХІНОНУ», подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія**

Дисертаційна робота Шупенюка В.І. присвячена розробленню методів синтезу 4-амінозаміщених похідних 1-аміно-9,10-антрахінон-2-сульфонової кислоти і на їх основі нових триазенів, що містять фрагмент 9,10-антрахінону, дослідженню їх властивостей та шляхів практичного застосування.

### **Актуальність теми дослідження.**

Різноманітні похідні антрахінонів знайшли широке застосування у різних галузях техніки, медицини та біології. Крім традиційного застосування як напівпродуктів для одержання багатьох барвників, вони також використовуються як добавки до електролітів у батареях для тривалого зберігання електроенергії, у рецептурах засобів відлякування птахів від посівів та при виготовленні певних видів паперу. У результаті модифікації структури 9,10-антрахінону одержано ряд похідних, які проявляють різні типи біологічної активності. Серед таких речовин виявлено сполуки, які мають противірусну, протизапальну, протипухлинну, протигрибкову дію та можуть бути інгібіторами реплікації коронавірусів. Впровадження у медичну практику антрацендіонів, які містять гетероциклічні, зокрема триазенові, фрагменти стимулювало подальший розвиток хімії цих сполук. З іншого боку, незважаючи на те, що триазени відомі вже більш як 150 років, їх хімія продовжує інтенсивно розвиватися і сьогодні. Це обумовлено тим, що ці сполуки є дуже корисні у органічній хімії завдяки своїй здатності вступати у різноманітні реакції. Так, у присутності протонуючих або алкілюючих агентів триазени розкладаються на четвертинні амонієві солі та солі діазонію; Тому триазени використовують як *in situ* джерело діазонію. На утворенні та наступному розкладі триазенів ґрунтується стратегія захисту чутливих вторинних амінів. Триазени також використовуються як алкілюючі агенти ДНК з метою терапії раку. Тому поєднання у одній молекулі фрагментів заміщеного антрахінону та триазенів, яке може призвести до синергічного ефекту, має великий синтетичний потенціал для пошуку нових ефективних лікарських засобів. Саме тому тема дисертаційної роботи Шупенюка В.І. є надзвичайно актуальною.

## **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконувалась на кафедрі хімії середовища та хімічної освіти Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника і є частиною фундаментальних досліджень в рамках науково-дослідних тем «Синтез новітніх біологічно-активних сполук на основі нітрогеновмісних гетеросистем та триазенів антрахінонового ряду» (номер держреєстрації 0113U006314) та «Розроблення нітрогеновмісних похідних антрахінону з антибактеріальними властивостями» (номер держреєстрації 0119U103131).

### **Мета та завдання досліджень.**

Метою дисертаційної роботи Шупенюка В.І. є розроблення методів модифікації 4-заміщених 1-аміно-9,10-антрацендіонів для одержання їх нових функціоналізованих похідних з практично цінними властивостями.

Для досягнення мети дослідження необхідно було реалізувати наступні завдання:

- провести реакцію конденсації за Ульманом за участю бромамінової кислоти та встановити оптимальні умови перебігу реакції заміщення броду на аміновмісні фрагменти різної природи, дослідити реакційну здатність одержаних похідних;
- дослідити кислотно-основні перетворення діазосполук, похідних амінів ряду антрацендіону у різних середовищах;
- встановити умови перебігу реакції N-азосполучення діазопохідних 4-заміщених 9,10-антрацендіонсульфокислот з аліфатичними, ароматичними і гетероциклічними амінопохідними;
- 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.

Слід зазначити, що мета роботи та конкретні завдання, необхідні для її реалізації сформульовані чітко.

### **Загальні відомості про структуру роботи та аналіз її змісту.**

Дисертаційна робота Шупенюка В.І. викладена на 163 сторінках машинописного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури за темою дослідження, який містить 99 посилань на першоджерела, 4-х розділів, у яких обговорюються результати проведених досліджень та наводяться методики проведення експериментів, загальних висновків, списку використаних джерел із 152 найменувань та 6-ти додатків.

*Перший розділ* (огляд літератури) складається із п'яти підрозділів, у яких описано реакції бромомінової кислоти за атомом броду (перший підрозділ), аміногрупою (другий підрозділ), методи синтезу і хімічні властивості антрацендіоновмісних триазенів (третій підрозділ), а також розглянуто біологічну активність похідних 9,10-антрацендіону (четвертий підрозділ) та методи формування і фізичні властивості плівок, сформованих із триазенів антрахінонового ряду (п'ятий підрозділ)

У *другому розділі* дисертації, який складається з трьох підрозділів, описано результати досліджень із синтезу 1-аміноантрахінон-2-сульфонові кислоти із азотовмісними замісниками у положенні 4, досліджено їх властивості та наведено методики проведення експериментів. Для введення замісників у положення 4 використано реакцію заміщення броду у бромомінової кислоті на залишки первинних та вторинних амінів, амінокислот та гетероциклічних амінів (підрозділ 1). У підрозділі 2 наведено результати дослідження реакції десульфування синтезованих 4-заміщених похідних зі збереженням введених замісників, а також гетероциклізації за участю аміногрупи у другому або четвертому положеннях антрахінону, Наведено висновки, які узагальнюють результати описаних у розділі досліджень. У підрозділі 3 наведено методики проведення досліджень.

У *третьому розділі* описано результати дослідження кислотно-основних властивостей синтезованих похідних антрахінондіазонію. Для цього використано спектрофотометричний метод та метод потенціометричного титрування. Також визначено швидкість розкладу солі антрахінондіазонію у залежності від значення рН середовища (підрозділ 2) та швидкість азосполучення на модельній реакції антрахінондіазонію з 1-гідроксинафтаден-3,6-дисульфовою кислотою (підрозділ 3).

*Четвертий розділ* присвячено розробленню методів синтезу і дослідженню хімічних властивостей нових триазеновмісних похідних 4-заміщених антрахінонів та формуванню за їх участю нанорозмірних плівок. Він складається із чотирьох підрозділів, два з яких присвячено дослідженню методів синтезу триазенів на основі 4-заміщених 9,10-антрацендіонів (перший підрозділ) та бромомінової кислоти (другий підрозділ). У третьому підрозділі наведено результати досліджень формування триазеновмісної наноплівки на поверхні силіцій оксиду. Досліджено морфологію і особливості осадження 4-заміщених антрацендіоновмісних триазенів на кремнієві полімерні підкладки. Методом оптичної мікроскопії виявлена залежність товщини плівки і її морфології від типу триазену. Встановлено, що отримані плівки мають дуже високий питомий опір і, відповідно, діелектричні властивості

У *п'ятому розділі* наведено результати досліджень прогнозованої та експериментальної фармакологічної активності синтезованих сполук. Результати прогнозованої фармакологічної активності за програмою *PASS Online* показали, що для багатьох синтезованих сполук найбільш вираженими є такі види активності, як

антипротозойна (Antiprotozoal), протівірусна (Antiviral), протиінфекційна (Antiinfective), протитуберкульозна (Antituberculosic), протипухлинна активність (Antineoplastic). Для найперспективніших сполук проведено дослідження *in vivo*. Встановлено, що деякі сполуки проявляють слабкийцитотоксичний ефект. На основі даних експериментальних досліджень 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону визначено сполуки з антимікробною та фунгіцидною дією.

### **Наукова новизна та достовірність одержаних результатів**

Наукова новизна дисертаційної роботи не викликає сумнівів. Автором систематично досліджено реакцію заміщення бромом у 1-аміно-4-бромо-2-метилантрахіноні та бромаміновій кислоті на фрагменти первинних і вторинних аліфатичних, аліциклічних, гетероциклічних та ароматичних амінів. Встановлена залежність виходу продукту N-заміщення від співвідношення реагентів і показано, що максимальний вихід цільових продуктів досягається при стехіометричному співвідношенні реагентів. Встановлено, що основним побічним продуктом цієї реакції є 4-гідроксипохідні відповідних антрахінонів.

На основі 4-заміщених аміноантрацендіонів синтезовано нові гетероцикли – антрапіримідини та піразолантрони з конденсованими циклами.

Для визначення оптимальних умов проведення реакції C- та N-азосполучення досліджено кислотно-основні перетворення діазопохідних антрацендіонового ряду та їхню стабільність при різних значеннях рН. Визначено константи кислотності ( $pK_R^+$  і  $pK_c$ ) для діазопохідних антрацендіонового ряду. Встановлено, що швидкість розкладу антрацендіоніл-1-діазонію практично не змінюється у кислому середовищі та повільно зростає до рН 9.34. При подальшому збільшенні рН середовища вона стрімко зростає і досягає максимуму за рН 11.75, а при вищих значеннях рН – зменшується.

На прикладі модельної реакції антрацендіондіазонію з 1-гідроксинафтаден-3,6-дисульфоною кислотою досліджено кінетику азосполучення при різних значеннях рН середовища. Показано, що швидкість реакції азосполучення зростає в межах слабкислого та слаболужного середовища аналогічно до зростання швидкості розкладу солі діазонію. На підставі цих досліджень зроблено висновок, що реакцію N-азосполучення із отриманням триазенів з аліфатичними первинними та вторинними амінами слід проводити в слабкислому середовищі.

Синтезовано ряд нових антрацендіоновмісних триазенів, які містять аміногрупи різної природи, досліджено їхні хімічні властивості, зокрема гетероциклізацію 4-заміщених ціанометилтриазенів до відповідних триазолів. Обґрунтована стійкість ізомерної форми триазолів та запропоновано ймовірний механізм їх утворення.

Досліджено морфологію і особливості осадження 4-заміщених антрацендіоновмісних триазенів на кремнієві полімерні підкладки. Методом оптичної

мікроскопії виявлена залежність товщини плівки і її морфології від типу триазену. Встановлено, що отримані плівки мають дуже високий питомий опір і, відповідно, діелектричні властивості.

Досліджено біологічну активність синтезованих похідних 4-заміщеного антрацендіону і показано, що сполуки цього типу мають низьку токсичність. Встановлена залежність виду біологічної активності від природи замісників у синтезованих похідних антрацендіону.

Отримані автором результати не викликають сумніву. Їх достовірність підтверджена використанням сучасних фізико-хімічних методів встановлення будови будови органічних сполук (ІЧ,  $^1\text{H}$ , та  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопії, хроматомас-спектрометрії, елементного та функціонального аналізу. Достовірність кінетичних досліджень підтверджена використанням методів статистичної обробки масивів первинних даних експериментів.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Автор розробив препаративно зручний двостадійний метод синтезу 4-заміщених триазенів, який включає діазотування 4-заміщених похідних 1-аміноантрацендіон-2-сульфокислот та наступне азосполучення отриманої солі діазонію з аліфатичними та ароматичними амінами. Такий підхід дозволив синтезувати низьку нових сполук та на 10-15% покращити вихід відомих.

Отримано плівки із заміщених антрацендіоновмісних триазенів на кремнієвих підкладках, які мають високий питомий опір ( $\rho \sim 10^6 \text{ Ом} \cdot \text{см}$ ) і, відповідно, діелектричні властивості. Це робить перспективним їх застосування у мікроелектроніці для отримання діелектричних буферних шарів.

Для ряду синтезованих сполук проведено дослідження *in silico*, *in vitro* та *in vivo* їхньої біологічної активності та токсичності. Отримані триазени виявляють низьку токсичність у порівнянні з відомим протипухлинним препаратом мітоксантроном. Знайдено сполуки з антимікробною та фунгіцидною дією, спрогнозовано достатню спорідненість антрацендіонових структур в активному сайті зв'язування з основною протеазою COVID-19, що робить синтезовані сполуки ймовірними інгібіторами коронавірусу.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.**

За темою дисертаційної роботи опубліковано 27 наукових праць: з них 11 наукових статей у міжнародних та українських виданнях, з яких 4 входять до наукометричної баз Scopus або Web of Science (1 – третій квартиль -Q3, 3 – четвертий квартиль -Q4 відповідно до класифікації SCImago Journal Rank), і 15 тез доповідей у матеріалах всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій. Одержано 1 патент

України і подано 1 заявку на одержання патенту. Публікації повністю відображають зміст дисертаційної роботи.

### **Зауваження щодо змісту дисертації та дискусійні положення.**

Загалом позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Шупенюка В.І., слід вказати на окремі її недоліки, побажання та дискусійні питання

На наш погляд є нераціональним вибір пентан-1-олу як високотемпературного розчинника для проведення заміщення бромом у 1-аміно-4-бromoантрахіноні амінами при отриманні сполук 2.3-2.5 і його видалення з реакційної суміші відгонкою з водяною парою. Швидше за все, утворення 4-гідроксипохідного 2.6 відбувається унаслідок відщеплення аміногрупи в умовах виділення цільових продуктів. Тому доцільно було б дослідити проведення цієї реакції у диметилформаміді, ацетонітрилі, етерах діетиленгліколю або інших апротонних розчинниках. Те саме стосується і вибору умов синтезу сполук 2.8, 2.9. Варто було б обґрунтувати використання як каталізатора амінування суміші солей міді та заліза, зокрема їх співвідношення, а також вплив кисню на цю реакцію.

У розділі 3 було б бажано навести повну схему модельної реакції азосполучення, яка використовувалась для дослідження кінетики та у обговоренні вказати, яка конкретно сполука використовувалась як азоскладова, а не у загальному «активна гідроксипохідна». Про те, що як азоскладову використовували 1-гідроксинафтален-3,6-дисульфонову кислоту стає зрозуміло тільки з методики проведення досліджень та локальних висновків, наведених у кінці розділу.

У розділі 4 для підтвердження ефективності прищеплення триазену 4.15, крім ІЧ спектроскопії, добре було б використати еліпсометрію. Значення крайового кута змочування є об'єктивною характеристикою ефективності прищеплення.

Надзвичайно цікавим є перегрупування Дімрота для синтезованих триазенів, що дозволяє одержувати антрахіноновмісні триазоли. Цю реакцію, на наш погляд, вартувало б дослідити детальніше.

Автором одержано антрахіноновмісні покриття на активованій поверхні кремнієвих пластинок, однак не наведено переконливого підтвердження того, щодо нанорозмірної товщини цих антрахіноновмісних плівок. Наведена у дисертації методика їх формування є надто узагальненою.

У тексті дисертації є окремі орфографічні та стилістичні помилки, некоректні вирази, наприклад, «бром заміщали на циклічні парафіни (піперидин, борніламін, циклопентиламін)» (с.21); «крайнього бензену в ароматичному антрахіноновому кільці» (с. 25), «у колбу на 250 мл суспендували 25 г амінопропілу» (с 119) та інші.

Однак, наведені зауваження до дисертаційної роботи не стосуються її основних результатів, принципових положень та висновків, більшість з них має

рекомендаційний або дискусійний характер. Вони не впливають на загальну високу оцінку дисертації Шупенюка В.І. та її цінність.

Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.

Висновки узгоджуються з результатами досліджень, добре обгрунтовані і не викликають сумнівів.

### **Загальний висновок та оцінка дисертації**

Дисертаційна робота Шупенюка В.І. є завершеним, цілісним дослідженням з синтезу, перетворень та дослідження біологічних та фізичних властивостей нових похідних 4-заміщених похідних 1-аміно-9,10-антрацендіон 2-сульфонової кислоти, яке виконане самостійно на високому сучасному рівні.

За актуальністю, новизною отриманих результатів та їх практичним значенням дисертаційна робота ШУПЕНЮКА Василя Ігоровича повністю відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (з наступними змінами) та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, а її автор ШУПЕНЮК Василь Ігорович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія

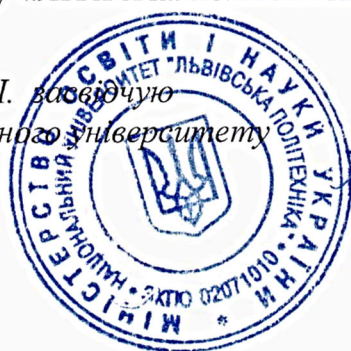
Офіційний опонент, доктор хімічних наук,

доцент кафедри органічної хімії

Національного університету «Львівська політехніка»

 Орест ГЕБУСЬ

Підпис д.х.н., доц. Гевуся О.І. засвідчую  
Вчений секретар Національного університету  
"Львівська політехніка "



 Роман БРИЛИНСЬКИЙ