

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Зварича Віктора Ігоровича** “Синтез, хімічні та біологічні властивості нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Дисертаційна робота Зварича Віктора Ігоровича присвячена розробці шляхів синтезу нових функціоналізованих сполук на основі 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, вивченню їх фізико-хімічних властивостей та біологічної активності.

Похідні 9,10-антрацендіону стали відомими завдяки їх широкому застосуванню в ролі природних і синтетичних барвників, біологічно активних речовин, протипухлинних лікарських засобів, аналітичних реагентів, індикаторів, люмінофорів, каталізаторів для промислово важливих процесів, тощо. Можливість отримання на основі похідних 9,10-антрацендіону таких цінних у практичному відношенні речовин забезпечує тісний зв'язок досліджень в області хімії цих сполук з найважливішим напрямком синтетичної органічної хімії – цільовим синтезом нових систем із заданим комплексом хімічних, фізичних та біологічних властивостей. Збільшення числа публікацій, які стосуються синтезу та застосування похідних 9,10-антрацендіону свідчить про постійний інтерес дослідників до даних сполук, багато типів яких все ще залишаються маловивченими.

Актуальність даної дисертаційної роботи не викликає жодних сумнівів – адже з врахуванням вищесказаного синтез нових біологічно активних сполук і дослідження взаємозв'язку їх будови, реакційної здатності та біологічної дії, є одним із пріоритетних завдань сучасної синтетичної органічної хімії.

Наукова новизна дисертації Зварича В.І. полягає у наступному:

- встановлено, що система сильна карбонова кислота – тіоціанат амонію дозволяє одержати *N*-ацильовані аміно-9,10-антрацендіони;

- одержано ряд нових *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-антрацен-1(2)-іл)тіосечовин та з'ясовано їх утворення залежно від структури вихідних аміно-9,10-антрацендіонів, що обґрунтовано даними квантово-хімічних розрахунків. В результаті дослідження реакції лужного гідролізу *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин встановлено, що її кінцевими продуктами є виключно аміно-9,10-антрацендіони;
- встановлено, що гідраргірум (II) хлорид та молекулярний йод є однаково ефективними десульфуруючими реагентами в синтезі нових гуанідинових похідних реакцією *N*-[(9,10-антрацендіон-1-іл)карбомотіоїл]бензаміду з α -, β - та γ -амінокислотами;
- досліджено вплив температурного режиму та положення хлорацетамідного фрагмента в 9,10-антрацендіоновому кільці на утворення продуктів реакцій тіоціанатування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів. Визначено, що при кип'ятінні в ацетоні та нагріванні у ДМСО до 130 °С 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетамід взаємодіє із тіоціанатом калію із утворенням *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетаміду, натомість при нагріванні в ДМСО вище 130 °С відбувається утворення *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетаміду, 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діону та *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетаміду;
- показано, що 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетамід при взаємодії з тіоціанатом калію в ацетоні зазнає перегрупування Діброта із одержанням 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону, на основі котрого були синтезовані нові 5-ариліденпохідні із 9,10-антрацендіоновим фрагментом.
- досліджено утворення (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів в умовах модифікованої реакції Клаусона-Кааса та показано, що використання молекулярного йоду як каталізатора веде до утворення цільових продуктів на основі аміно- та діаміно-9,10-антрацендіонів, в той час, як без каталізатора реакція характерна лише для 2-аміно-9,10-антрацендіону;

- досліджено реакційну здатність *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин в реакціях з α -бромоацетоном, гідразин-гідратом та азидом натрію в результаті чого синтезовані нові потенційно біоактивні *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)-2-(*N*-бензоїл-іміно)тіазоли, [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діони та [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]-антрацен-9,10-діони;

- встановлено, що вперше синтезований 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону є високоефективним скафолдом для створення нових типів гетерилвмісних 9,10-антрацендіонів.

Практичним доробком дисертаційної роботи можна вважати її внесок у розвиток сучасної синтетичної органічної хімії. Зокрема, запропоновано метод *N*-ацилювання аміно- та діаміно-9,10-антрацендіонів в системі сильна карбонова кислота – тіоціанат амонію; розроблено зручні препаративні методики одержання нових функціоналізованих сполук на основі аміно-9,10-антрацендіонів та їх похідних, що дало можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних речовин; віртуальним та експериментальним біологічним скринінгом серед синтезованих нових сполук виявлені речовини з високою бактерицидною, фунгіцидною, антиоксидантною, тирозинкіназною активностями.

Дана робота є частиною фундаментальних досліджень, які проводяться на кафедрі біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», дисертація виконана межах науково-дослідних тем: «Розробка теоретичних основ синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних сполук – потенційних субстанцій різної біологічної дії» (№ держреєстрації 0113U003187), «Комп'ютерний дизайн у синтезі нових біологічно активних сполук» (№ держреєстрації 0113U005172).

Дисертаційна робота побудована традиційно для робіт з органічної хімії, та складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, який включає 305 першоджерел та додатків.

У **вступі** сформульовано актуальність теми, мету і завдання, наукову новизну і практичне значення роботи.

У **першому розділі** дисертації наведено літературний огляд, котрий присвячений критичному аналізу з основних методів модифікації амінофункції в 9,10-антрацендіонах та наведені біологічні властивості похідних аміно-9,10-антрацендіонів.

У **другому розділі** дисертації описані: новий зручний метод ацилювання аміно-9,10-антрацендіонів системою сильна карбонова кислота – тіоціанат амонію; оптимальні підходи синтезу *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-антраценіл)тіосечовин і 1,2,3-заміщених гуанідинових похідних 9,10-антрацендіону, та встановлено, що лужний гідролізу *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-антраценіл)тіосечовин протікає з утворенням відповідних аміно-9,10-антрацендіонів.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений синтезу нових похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів. Зокрема, розроблений препаративний шлях одержання нових похідних з амінокислотними фрагментами та вивчено особливості тіоціанування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів, а саме визначено вплив умов та положення хлорацетамідного фрагменту в 9,10-антрацендіоновому кільці на утворення продуктів реакції.

У **четвертому розділі** дисертації описано синтез нітрогено- та сульфуровмісних гетероциклів на основі похідних аміно-9,10-антрацендіону. Запропоновані препаративні шляхи одержання нових біоперспективних (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів, *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-2-(*N*-бензоїл-іміно)тіазолів, [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів, [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів, *N*-[9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-4-метилтіазол-2(3*H*)-іліден]бензамідів та [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів, а також похідних 1-нітро-9,10-антрацендіон-2-карбонілізотіоціанату.

В кожному із 2-4 розділів приведені експериментальні частини, де описані детальні методики синтезу одержаних у дисертаційній роботі нових похідних аміно-9,10-антрацендіонів та наведені фізико-хімічні константи сполук, описані характеристики з використанням ^1H , ^{13}C -, ^{19}F - ЯМР- та ІЧ-спектрів, хроматомас-спектрів, що підтверджує індивідуальність та структуру синтезованих речовин.

У п'ятому розділі представлено комп'ютерні та експериментальні результати дослідження біологічної активності нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів. Зокрема, визначено перспективні напрямки *in vitro* досліджень на основі результатів скринінгу *in silico* програмами *PASS Online* та *GUSAR*. Молекулярним докінгом визначені сполуки з високим ступенем афінитету до сімейства рецепторних тирозинкіназ тромбоцитарного фактору росту PDGF, що може свідчити про ймовірний механізм реалізації протипухлинної активності. На основі результатів експериментальних досліджень нових 1(2)-амінофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону визначені сполуки-лідери з антимикробною, антиоксидантною та протеїнтирозинкіназною дією та встановлено деякі закономірності «структура-активність», що узгоджується з результатами комп'ютерного прогнозування.

В кінці даного розділу приведена експериментальна частина з описом детальних методик проведення *in vitro* досліджень.

Основні положення та результати дисертаційної роботи викладені у 24 наукових працях, з яких 5 статей у фахових виданнях України, 5 статей у виданнях іноземних держав, 1 стаття – у інших виданнях України, 13 робіт – у матеріалах і тезах українських та міжнародних конференцій.

Автореферат як за структурою, так і за змістом повністю відповідає дисертаційній роботі.

Серед зауважень можна зазначити наступні:

1. На схемі 2.4 на стор. 50 невірно записана структура комплексу А – пропущено атом гідрогену і неправильно вказаний частковий заряд на атомі нітрогену.

2. В п. 2.4 Розділу 2 автором проведено синтез нових гуанідинових похідних 2.10а-з у присутності десульфуруючих реагентів – гідраргіриму (II) хлориду та молекулярного йоду з помірними співрозмірними виходами. Проте в тексті дисертації не обговорено, чим можна пояснити такі помірні виходи гуанідинів 2.10а-з.

3. Фраза «Встановлено, що 1-аміно-9,10 антрацендіон 1.1.....на стор. 38 повторюється на стор. 42.

4. В методиці методу Б на стор. 59 замість «тіоціанату амонію» потрібно «ацетат амонію».

5. В п. 3.2 Розділу 3 при проведенні тіоціонування хлорацетаміду 3.1 у ДМСО вище 140 °С відбувається утворення суміші трьох основних продуктів 3.6, 1.44 та 3.7. Доцільно було б більш детально обговорити, а можливо спробувати навести ймовірний механізм їх утворення.

6. На мою думку не варто приводити висновки після кожного розділу, а потім дублювати їх в кінці дисертації. У висновку 4 не потрібно деталізувати експериментальні умови.

Також зустрічаються невдалі вирази та описки:

- «Визначено рівноцінність використання гідраргіриму (II) хлориду та молекулярного йоду в ролі десульфуруючих реагентів» на стор. 8;
- «проведеним літературним огляду» на стор. 83;
- «п-толілхлоридом діазонію» на стор. 30.

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

В цілому дисертаційна робота створює враження чіткого за задумом, старанно виконаного дослідження. Матеріали дисертації є актуальними і вносять гідний вклад в хімію похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів.

Вважаю, що дисертаційна робота Зварича Віктора Ігоровича «Синтез, хімічні та біологічні властивості нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів» за широтою поставлених задач є завершеним, в рамках поставленого завдання, науковим дослідженням, виконана на належному науковому рівні і відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, визначених «Порядком присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» (пп. 9, 11, 12), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., а її автор, **Зварич Віктор Ігорович**, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

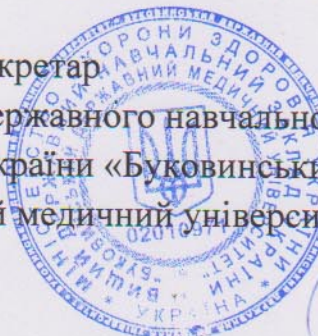
Офіційний опонент

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

М.К. Братенко

Підпис М.К. Братенка засвідчую:

Вчений секретар
Вищого державного навчального
закладу України «Буковинський
державний медичний університет»



І.І. Павлуник