

**ВІДГУК
офіційного опонента**

**доктора фармацевтичних наук, професора Лесика Романа Богдановича
на дисертацію Зварича Віктора Ігоровича
на тему “Синтез, хімічні та біологічні властивості нових
функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10 антрацендіонів”,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія**

1. Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Дисертаційна робота В.І. Зварича “Синтез, хімічні та біологічні властивості нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10 антрацендіонів” присвячена актуальній темі сучасної органічної хімії – системному вивченню перспективного класу сполук, як об'єктів для розв'язання складних питань тонкого органічного синтезу і розширення горизонтів хімії потенційних біологічно активних сполук. Концептуально дисертант здійснив спробу структурної модифікації 9,10-антрацендіону, яка полягала у впровадженні перспективних «біофорів» (в т.ч. залишків амінокислот), а також дизайні поліфармакоформних молекул шляхом поєднання базової структури в медичній хімії гетероциклічних систем в одну «матрицю». Обидва підходи з успіхом використовуються у сучасному процесі пошуку «лікоподібних молекул», що свідчить про актуальність рецензованого дослідження. Антраценпохідні, які стали об'єктами дисертаційної роботи В.І. Зварича, завжди відрізнялись широким спектром фармакологічних властивостей. Антрацендіоновий каркас, як матриця для створення лікоподібної молекули, має ряд вигідних особливостей, які відрізняють його від інших циклічних систем. По-перше 9-антраценонове ядро є основою групи природних сполук, серед яких психотропи гіперіцинового ряду, антибіотики групи антрациклінонів, виділені з культури стрептоміцетів, тощо. По-друге лікоподібні характеристики зазначеного молекулярного фрагменту підтверджує експериментально встановлений широкий спектр біологічної активності різноманітних синтетичних похідних на його основі, серед яких пріоритетними є протипухлинна, противірусна, антидіабетична, протимікробна та протигрибкова дії. З іншої сторони тематика роботи В.І. Зварича без сумніву є актуальною, оскільки похідні 9,10-антрахінону з гетероциклічною складовою є недостатньо дослідженими, тому мають певну перспективу для теоретичної і практичної хімії.

Робота є частиною фундаментальних досліджень та науково-дослідних тем: „Розробка теоретичних основ синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних сполук – потенційних субстанцій різної біологічної дії” (№ держреєстрації 0113U003187) та „Комп'ютерний дизайн у синтезі нових біологічно активних сполук” (№ держреєстрації 0113U005172).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Достовірність одержаних автором результатів не викликає сумніву, тому що для їх інтерпретації використано сучасний пакет фізико-хімічних методів аналізу та загальноприйняті підходи до встановлення біологічних і фармакологічних властивостей синтезованих сполук.

Структура і чистота гетероциклічних похідних надійно підтверджена елементним аналізом, ІЧ-, ^1H , ^{19}F та ^{13}C ЯМР-спектрами. Цілоком обґрунтовано для інтерпретації результатів синтезу застосовано метод хромато-мас-спектрометрії. Завжди дискусійні питання механізму та тонкої природи реакцій коректно і на сучасному рівні обговорено на основі квантово-хімічних розрахунків з використанням сучасного пакету комп'ютерних програм Gaussian 03W, зустрічного синтезу та результатів спектральних методів.

Фармакологічні дослідження проведено коректними методами з використанням традиційних методик. Дизайн біологічної частини дисертаційної роботи обґрунтовано сучасними *in silico* підходами, серед яких віртуальний скринінг, QSAR-аналіз та молекулярний докінг на основі загальноновизнаних комп'ютерних програм PASS online, GUSAR та Shrodinger software.

Наукові положення та висновки, сформульовані у дисертаційній роботі, ґрунтуються на одержаних результатах. Висновки за окремими розділами та загальні є науково обґрунтованими, викладені автором чітко та коректно.

3. Новизна дисертаційних досліджень. Наукова новизна роботи не викликає сумнівів. Хотів би відмітити декілька принципових моментів новизни рецензованого дослідження.

- У загальному дисертант запропонував оригінальні підходи до синтезу функціональнозаміщених 9,10-антрацендіонів, ряду нових конденсованих і неконденсованих S- та N-вмісних гетероциклічних сполук, що безсумнівно є певним вкладом у синтетичну органічну хімію.
- Автор вперше запропонував систему сильна кислота – тіоціанат амонію як оригінальний варіант реакції ацилювання, що продемонстровано синтезом N-ациламіно-9,10-антрацендіонів.
- Експериментально встановлено та обґрунтовано особливості тіоціанатування хлороацетамідів на основі 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, що відкриває синтетичні шляхи як до похідних тіоціанацетамідів, 4-тіазолідинонів, нафтохінолінів, тощо.
- Запропоновано нові оригінальні реагенти для хімії гетероциклічних сполук - N-бензоїл-N'-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантацен-1(2)-іл)тіосечовини та 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону, синтетичний потенціал яких підтверджено одержанням неописаних в хімічній літературі антрацензаміщених тіазолів, 1,2,4-тріазолів, імідазолів, бензімідазолів та 1,3-оксазінів.

- На основі фармакологічних досліджень сформовано оригінальну зфокусовану бібліотеку, що містить похідні 9,10-антрацендіонів з перспективними для можливої оптимізації антимікробною, антиоксидантною та протеїнтирозинкіназною активностями.

4. Теоретичне значення результатів дослідження. Автор опрацював ряд оригінальних підходів до спрямованого синтезу біологічно активних сполук, що важливо для теорії як тонкого органічного синтезу, так і сучасної медичної хімії. Вважаю за необхідне виділити наступні аспекти роботи:

- розширення меж застосування 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів у молекулярному дизайні конденсованих S- та N-вмісних гетероциклічних систем;
- встановлений факт рівноцінності HgCl_2 та молекулярного йоду як ефективних десульфуючих реагентів в синтезі гуанідинових похідних 9,10-антрацендіонів з фрагментами амінокислот в молекулах;
- встановлений вплив положення хлороацетамідного залишку 9,10-антрацендіонового ядра на перебіг реакції тіоціанатування;
- сучасна стратегія спрямованого дизайну «лікоподібної молекули», яка полягала у вдалому поєднанні традиційного хімічного синтезу, фармакологічного скринінгу та *in silico* підходів до інтерпретації та візуалізації кореляції «структура - активність».

5. Практичне значення результатів дослідження. У роботі наведено системне дослідження фізичних, хімічних та біологічних властивостей похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів. Зазначені сполуки є оригінальними та перспективними реагентами в хімії гетероциклічних сполук, особливо в контексті дизайну потенційних «лікоподібних» молекул. Виявлено ряд нових високоактивних та малотоксичних сполук з перспективною біологічною активністю. На основі детального аналізу кореляції «структура-активність» сформульовано ряд положень для дизайну структури біологічно активних сполук з групи нітрогенвмісних гетероциклів. Фрагменти роботи впроваджено в навчальний та науковий процеси ряду ВНЗ України.

5. Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 24 наукові роботи, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях, 1 стаття у медико-біологічному виданні та 13 тез доповідей на наукових форумах різного рівня. Серед друкованих праць особливо заслуговують на увагу публікації у *“Химии гетероциклических соединений”*, *“Химико-фармацевтический журнал”* та *“Журнал органической химии”*, яка висвітлює нестандартний погляд на проблему утилізації 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів як реагентів в хімії гетероциклів та вихідних субстанцій для дизайну потенційних біологічно активних сполук. Зазначені видання є високоцитованим та рейтинговим для

спільноти хіміків-органіків, тому такий доробок Віктора Зварича свідчить про його фаховість та безперечно достойний рівень наукових досліджень.

6. Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота викладена на 162 сторінках машинописного тексту, складається з переліку умовних скорочень, вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 305 найменувань, та додатків. У роботі наведено 22 таблиці та 24 рисунки.

У першому розділі автор провів літературний огляд за методами синтезу та властивостями N-функціональнозаміщених 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів. На основі ґрунтовного аналізу останніх трендів в галузі зазначених похідних обговорено переваги та недоліки відомих методів синтезу, а також наведено відомості про біологічну активність сполук цього класу.

У другому розділі розглянуто синтез нових тіосечовин та гуанідинів на основі антрацентіонового ряду. Третій розділ присвячений опрацюванню методів синтезу нових сполук, в тому числі гетероциклічної природи, на основі хлороацетамідів 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів. У четвертому розділі дисертаційної роботи на основі N-бензоїл-N'-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантацен-1(2)-іл)тіосечовини та 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону описано синтетичні підходи до різноманітних S-, N- та O-вмісних гетероциклів. У п'ятому розділі наведені результати вивчення біологічної активності синтезованих сполук, зокрема антимікробного, антиоксидантного та протеїнтирозинкіназного ефектів. У наведеному розділі наведено детальне обговорення кореляції «структура - активність» досліджуваної групи сполук, в тому числі на основі використання сучасних комп'ютерних методів дизайну ліків.

Вважаю, що опубліковані результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи. Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Загальна оцінка роботи є **позитивною**.

Проте необхідно відзначити ряд недоліків дисертаційної роботи.

1. Дисертант запропонував систему сильна кислота – тіоціанат амонію як цікавий варіант реакції ацилювання аміно-9,10-антрацендіонів, проте роль тіоціанату амонію вивчено недостатньо. Для повної картини обґрунтування процесу варто було б дослідити ряд інших варіантів реакції, зокрема взаємодію без тіоціанату амонію та реакції в присутності розчину аміаку чи інших солей амонію.
2. На с. 45 дисертації наведення схеми 2.3 є недоцільним, адже реакція не відбувається і автор не одержав жодного з продуктів.
3. Для синтезованих 5-ариліден-4-тіазолідинонів (сполуки **14а-г**, с. 9 автореферату, с. 76 дисертації) автор цілком слушно трактує Z-конфігурацію ариліденового фрагменту на основі спектрів ПМР, проте у відповідних схемах реакцій зазначені сполуки представлені як E-ізомери. Крім того, для сполук **13,14** обґрунтовано іміно-амінну

таутомерію з існуванням двох таутомерів, проте у даному випадку необхідно враховувати імовірність трьох таутомерних форм, тому що іміно-форма може існувати у вигляді Z- та E-конфігурацій.

4. На с. 68 в тексті дисертації вказано сполуки **1.78**, **1.81** та **1.82**, які не наведено на схемі реакції, а на с. 70-73 автор використовує різні типи нумерації сполук, що дещо ускладнює сприйняття матеріалу.
5. На с. 71 дисертації дисертант для сполуки **3.6** сигнал первинної гідроксигрупи у спектрі ПМР трактує як синглет замість очікуваного триплету. Крім того, варто було б деталізувати сигнали метиленової групи сполуки, а не наводити недиференційований мультиплет.
6. У роботі деколи зустрічаються незначні помилки та невдалі формулювання. Вважаю за необхідне звернути увагу на ряд термінологічних неточностей та описок:
 - а) в загальному автор зловживає терміном «скаффолд». Термін «скаффолд» має дещо інше трактування і використовується, в основному, в комбінаторній і медичній хімії (більш доцільним є вживання термінів «вихідна сполука» чи «реагент»);
 - б) на с. 24-26 дисертації допущено помилки в нумерації сполук **1.51**, **1.53** та **1.54**;
 - в) термін «прогнозований біологічний скринінг», наведений на с. 2 автореферату є не зовсім вдалим, варто використовувати загальноприйнятий – «віртуальний скринінг»;
 - г) замість «3-тіазолідиндіони-2,4» варто вживати «3-заміщені тіазолідиндіони-2,4» або 3-R-тіазолідиндіони-2,4.

Наведені зауваження не є суттєвими для загальної позитивної оцінки рецензованої роботи, її наукової та практичної цінності. Взагалі робота справляє гарне враження, написана добrotною українською науковою мовою, компактна і легко читається. Враховуючи значний науковий доробок дисертація гідно репрезентує знану не тільки в Україні, а й за її межами, школу органічної хімії НУ «Львівська Політехніка».

7 Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Запропоновані дисертантом методи синтезу можуть мати практичне використання у наукових лабораторіях, які займаються пошуком біологічно-активних сполук. Планування, логіка і тактика експерименту при незначній адаптації та вдосконаленні можуть бути з успіхом застосовані у практичній діяльності вузькоспеціалізованих наукових груп з пошуку біологічно активних сполук як потенційних лікарських засобів. Впровадження результатів дослідження у навчальний процес слід продовжити при викладанні професійно-орієнтованих дисциплін для студентів вищих учбових закладів фармацевтичного та хімічного профілю.

8. Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.

На основі вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота **Зварича Віктора Ігоровича** “Синтез, хімічні та біологічні властивості нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10 антрацендіонів” є завершеною науково-дослідною працею і за обсягом виконаних досліджень, своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням, висновками повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» Постанови Кабінету Міністрів України, а її автор **Зварич Віктор Ігорович**, заслуговує присвоєння вченого ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

В.о. зав. кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
доктор фармацевтичних наук, професор

Р.Б. Лесик

Підпис д.фарм.н., проф. Лесика Романа Богдановича засвідчую

Вчений секретар ЛНМУ імені
Данила Галицького, д.мед.н., проф.



О.Б. Надрага