

Відгук

офіційного опонента

на дисертаційну роботу **Луніна Володимира Вікторовича** "*Синтез та властивості продуктів діазонування 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів*", подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційна робота Луніна В.В. присвячена розробці шляхів синтетичного застосування діазонієвих солей, одержаних з 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, вивченню хімічних властивостей та біологічної активності одержаних сполук.

Похідні 9,10-антрацендіону 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.

Використання діазонієвих солей у різноманітних типах реакцій, як відомо, відкриває доступ до нових класів сполук. Серед інших діазосолей 1(2)-антрахінондіазонієві солі досліджені менше, з їх використанням отримано порівняно невеликий арсенал похідних, серед яких варто відзначити продукти реакцій Зандмайера і Меєрвейна та близьких до них. Синтетичний потенціал 1(2)-антрахінондіазонієвих солей та широкий спектр

фізіологічної активності їхніх похідних переконливо свідчить про доцільність проведення досліджень, спрямованих на конструювання нових сполук з антрахіноновим фрагментом та їхньої модифікації фармакофорами з метою виявлення речовин, корисних для практичного використання. Це і зумовлює *актуальність дисертаційної роботи* Луніна В.В., адже синтез нових біологічно активних сполук і дослідження взаємозв'язку їхньої будови, реакційної здатності та біологічної дії є одним із пріоритетних завдань сучасної синтетичної органічної хімії.

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

Наукова новизна дисертації Луніна В.В. полягає у наступному:

- на основі відносно доступних 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіонів в умовах купрум(І)-каталізованої реакції розроблено підходи до синтезу раніше невідомих моно- та біс-1,2,3-триазольних похідних 9,10-антрацендіону. З'ясовано, що 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіони у клік-реакціях з фенілацетиленом та естером ацетиленкарбонової кислоти утворюють, крім цільових бістриазолів, продукти диполярного приєднання за однією азидогрупою;
- виявлена реакція арилювання піридину 9,10-антрацендіон-1(2)-діазоній гідросульфатом у в умовах модифікованої реакції Гомберга-Бахмана та вивчений вплив температури на співвідношення ізомерів піридину. Встановлено, що переважає утворення 1(2)-(2-піридил)антрацен-9,10-діонів;
- показано, що 9,10-антрацендіон-1(2)-діазонієві солі є зручними реагентами у реакціях дедіазоніювання в умовах «зеленого» синтезу (водне середовище, без каталізатора) для одержання моно- та бісдитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону. Встановлено, що дитіокарбамати 9,10-антрацендіону у середовищі $\text{H}_2\text{SO}_4\text{--AsOH}$ здатні до утворення перхлоратних солей при обробці 70% HClO_4 . З'ясовано, що арилювання тритіокарбонатів з

алкільним та ароматичним фрагментами 1(2)-діазоній 9,10-антрацендіонами призводить виключно до утворення сульфідних похідних;

- запропоновано зручний шлях одержання гідразонів α -активних кетонів та β -дикарбонільних сполук з антрахіноновим ядром з використанням доступних реагентів у водному середовищі у м'яких некаталітичних умовах. Виявлено вплив природи карбонільної компоненти на час перебігу реакції С-арилування. Запропоновано ефективний підхід до отримання низки похідних з амідоксимним, піразольним та тетразольним фрагментами на основі легкодоступних антрацендіоніл гідразонів малонодинітрилу, ацетилацетону, естерів ціаноцтової та ацетооцтової кислот;

- На основі аналізу результатів досліджень *in silico* та *in vitro* біологічної активності синтезованих речовин на антибактеріальну, протигрибкову, антиоксидантну, тирозинпротеїнкіназу, антитромбоцитарну та протипухлинну дії виявлено сполуки-хіти, перспективні для поглиблених досліджень.

Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, їх достовірність. Аналіз даних, які наведено у дисертації показує, що дослідження виконані на належному науковому рівні з використанням сучасних методів органічного синтезу та фізичних методів дослідження хімічних сполук, включаючи ІЧ- та ЯМР-спектроскопію, мас-спектрометрію, хроматографію, елементний аналіз. Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях, доказі будови нових сполук, логічно витікають з отриманих результатів і є достовірними. Загальні висновки до дисертації викладені коректно і вони є науково обґрунтованими.

Практичним доробком дисертаційної роботи можна вважати її внесок у розвиток сучасної синтетичної органічної хімії, зокрема у хімію похідних антрахінону. Дисертант розробив препаративно зручні методики одержання раніше невідомих похідних 9,10-антрацендіону – з 1,2,3-триазольним, піридиновим, дигіокарбаматним, гідразоновим, амідоксимним, піразольним

та тетразолюним фрагментами, які є основою для скерованого дизайну нових біологічно активних речовин. Методами експериментального тестування *in vitro* серед одержаних похідних виявлені сполуки з високою бактерицидною, фунгіцидною, антиоксидантною, антитромбоцитарною та протипухлинною активністю. Зокрема, відзначено, що 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл піролідин-1-карбодитіоат характеризується широким спектром антибактеріальної, протигрибкової, антиоксидантної та цитотоксичної дії.

Дисертаційна робота побудована традиційно для робіт з органічної хімії, та складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, який включає 204 першоджерела і додатків.

У *вступі* сформульовано актуальність теми, мету і завдання, наукову новизну і практичне значення роботи. У *першому розділі* дисертації наведено літературний огляд, де проаналізовано основні методи перетворення діазонієвих солей 9,10-антрацендіону: реакції дедіазоніювання, азосполучення та внутрішньомолекулярні циклізації.

У *другому розділі* дисертації автор описав 1(2)-екзофункціоналізацію 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.

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 $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-AcOH}$ з подальшою обробкою реакційної суміші 70% HClO_4 . Дисертант дослідив дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-

антрацендіону за наявності тритіокарбонатних похідних меркаптооцтової кислоти та 2-меркаптобензотіазолу і встановив будову продуктів реакції.

У четвертому розділі дисертації описано синтез 9,10-діоксоантраценілідразонів та їхні перетворення. Синтезовано діоксоантраценілідразони азосполученням метиленактивних карбонільних сполук діазонієвими солями 9,10-антрацендіону. Дисертант розробив препаративно зручні варіанти синтезу раніше невідомих піразолів і тетразолів на їх основі. Описано одержання амідоксимних похідних на основі антрацендіоніл гідразонів малонодинітрілу, естерів ціанооцтової та ацетооцтової кислот, а також ацетилацетону, які можуть бути використані як структурні блоки для одержання різних типів сполук.

У кожному із розділів 2–4 наведено експериментальні частини, де описані детальні методики синтезу одержаних у дисертаційній роботі нових сполук та їхні характеристики.

У п'ятому розділі представлено результати комп'ютерного прогнозування та експериментальних досліджень біологічної активності одержаних похідних 9,10-антрацендіонів. Зокрема, на основі результатів скринінгу *in silico* програмами *PASS Online*, *AVCpred* та *CLC-Pred* виявлені доцільні напрямки експериментальних досліджень. У цьому розділі представлені результати експериментального тестування на антибактеріальну, протигрибкову, антиоксидантну, антитромботичну, тирозинпротеїнкіназну, протипухлинну активність. Визначені деякі кореляції «структура-активність» синтезованих сполук.

Повнота викладу основних результатів. Основні результати дисертації повністю викладені у 17 наукових працях, з яких 7 статей у міжнародних наукових виданнях. Автор провів апробацію роботи на міжнародних та українських конференціях. Автореферат за структурою і за змістом повністю відповідає дисертаційній роботі.

Зауваження:

1. У літературному огляді розглянуто роботи, де описують, зокрема, три варіанти флуорарилювання ненасичених сполук в умовах реакції Меєрвейна. Дисертантові варто було більш критично аналізувати ці дані, зважаючи на низьку реакційну здатність флуорид-аніону у водних розчинах. Подібні реакції вдалось здійснити лише недавно за допомогою нового реагента – селектфлуору. Водночас у цій частині огляду автор пропустив дві роботи (ЖОрХ, 1986, 22, 2331; ЖОрХ, 1997, 33, 392), причому друга з них є особливо цікава у контексті розділу.

2. При ідентифікації ізомерів продуктів арилювання піридину дисертант використовує дані розрахункових спектрів, щоб порівнювати їх з експериментальними та робити віднесення. Але, як видно з табл. 2.3, розбіжності значень розрахованих і експериментальних хімзсувів бувають надто значними. Вочевидь, надійнішу інформацію дає порівняння одержаних спектральних даних з літературними, яке там наведено.

3. Значення розрахованих теплот згорання трьох ізомерних продуктів арилювання піридину відрізняються в інтервалі 0,6 ккал/моль. Чи цього достатньо для аргументації про будову ізомерів? Можливо варто було кватернізувати піридини після хроматографічного виділення і аналізувати спектри ЯМР ^1H – які сигнали змістились у слабке поле.

4. Варто було описати азиди 2.1, 2.2, 2.13, 2.14, оскільки у статті [17] азид 2.1 не охарактеризований, а у [69], крім того, пишуть про нестабільність 1,4-антрахінондіазиду.

5. Кількість сигналів у спектрах ЯМР ^{13}C сполук 2.15a, 2.15b, 3.12, 4.2a не відповідає очікуваній. Можливо є накладання сигналів, але це не вказано. У описі спектру ЯМР ^1H сполуки 15b варто переглянути інтенсивності сигналів.

6. У дисертаційній роботі автор часто вживає термін арилювання замість азосполучення – у реакціях, коли діазонієва сіль реагує без виділення азоту (наприклад, «N-арилювання» амінів з утворенням триазенів, с. 47).

Запровадження терміну «діазоніювання» замість «діазотування» вважаю дискусійним.

Описок і дрібних помилок у роботі небагато. У схемі 4.4 в інтермедіаті А замість Н має бути R¹.

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

Загалом, дисертаційна робота створює враження чіткого за задумом, старанно виконаного дослідження. Матеріали дисертації є актуальними і вносять вагомий вклад в хімію антрахінону.

Вважаю, що дисертаційна робота Луніна Володимира Вікторовича «Синтез та властивості продуктів діазоніювання 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», а її автор, Лунін Володимир Вікторович, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата 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