

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
СТАСЕВИЧ МАРИНИ ВОЛОДИМИРІВНИ

на тему: «Функціоналізовані похідні 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону: синтез та біологічна активність», подану на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційну роботу Стасевич Марини Володимирівни присвячено всебічному вивченню реакційної здатності 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, розробці нових методик їх використання в органічному синтезі та конструюванню на цьому підґрунті низки азото- та сірковмісних гетероциклічних сполук з цінними властивостями. Здобувачкою проведено ретельний аналіз існуючих на сьогодні відомостей щодо використання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів як базових молекулярних платформ для одержання речовин, головним чином, медико-біологічного призначення. Аналіз даних літератури не викликає сумнівів у глибині вивчення стану проблем у зазначеній області хімії антрахінонів. І на цьому підґрунті слушно обрано напрямок власних досліджень, який є оригінальним, актуальним і дозволив отримати нові результати, важливі як для розвитку теоретичних основ органічної хімії, так і для практичного застосування розроблених методик у синтезі різноманітних гетероциклічних речовин з 9,10-антрацендіоновим фрагментом у складі молекул під задачі медичної хімії і фармакології.

Подане М.В. Стасевич дослідження є складовою частиною планових науково-дослідних робіт кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», про що свідчить перелік відповідних НДР з номерами держреєстрації, наведений у вступі до дисертації та в авторефераті.

Робота складається з анотації, вступу, шести розділів, загальних висновків і списку використаних джерел, що містить 518 найменувань, та додатків.

У результаті вирішення поставлених завдань дисертанткою дійсно суттєво розвинуті фундаментальні уявлення щодо реакційної здатності 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів та показані нові можливості їх застосування як зручних субстратів у синтезі сполук під потреби медицини і матеріалознавства. Отже, М.В. Стасевич одержано нові наукові результати, які за своєю сутністю і змістом повністю відповідають кваліфікаційному рівню доктора хімічних наук і спеціальності 02.00.03 – органічна хімія:

- запропоновано новий спосіб синтезу *N*-ациламіно-9,10-антрацендіонів, що ґрунтується на формуванні ацилюючого агенту – карбоксилату амонію *in situ* при взаємодії тіоціанату амонію у середовищі сильної карбонової кислоти;
- з'ясовано вплив температурних умов, розчинника та розташування хлорацетамідного замісника у 9,10-діоксоантрацені на утворення продуктів тіоціанування;
- встановлено, що аміно-9,10-антрацени з карбоксильною групою або атомом хлору в *o*-положенні до NH₂-групи не утворюють *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовини, а *N*-бензоїл-*N'*(9,10-діоксоантрацен-1(2)-іл)-тіосечовини при лужному гідролізі перетворюються на аміно-9,10-діоксоантрацени;
- доведено можливість перетворення *N*-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіоїл]бензаміду на заміщені 1,2,3-гуанідини з антрацендіоновим фрагментом та α-, β-, γ-амінокислотним залишком;
- запропоновано способи синтезу нових 2-імінотіазолів, 1,2,4-триазолів та 1,5-заміщених тетразолів, виходячи з *N*-бензоїл-*N'*(9,10-діоксоантрацен-1(2)-іл)-тіосечовин;
- розширено межі використання реакцій Клаусона-Кааса та Яппа-Клінгемана;
- одержано перші представники нової конденсованої гетероциклічної системи – антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12-(3*H*)-триону і досліджено їх хімічні пере-

творення в антрапіридо[1,2-*a*]піримідин-4-они та інші конденсовані гетероциклічні системи.

Практичне значення одержаних М.В. Стасевич результатів полягає у розробленні препаративно прийнятних способів одержання нових функціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону, що дозволяє використовувати їх як «будівельні блоки» у конструюванні нових сполук певної направленості біологічної дії. Скринінгові дослідження *in vitro* та *in vivo* нових похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів дозволили виявити сполуки з антибактеріальними, противірусними, фунгіцидними, антиоксидантними, антитромбоцитарними, протисудомними та протипухлинними властивостями. Встановлено механізм протипухлинного ефекту дитіокарбаматів та антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12-(3*H*)-трионів.

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням адекватних сучасних фізико-хімічних методів доведення будови органічних сполук, таких як ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ІЧ та УФ-спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, квантово-хімічні розрахунки, скринінг *in silico* та експериментальні фармакологічні випробування. Висновки впливають із змісту дисертації і відповідають поставленим завданням. Наукова значимість одержаних результатів є незаперечною. Дисертанткою виконано величезний обсяг експериментальної роботи, що дозволило у багатьох випадках суттєво розвинути і поглибити, а іноді й аргументовано спростувати результати опублікованих раніше досліджень інших авторів.

Головні положення дисертації повністю викладені у фахових виданнях, які відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія. Це 12 статей у спеціалізованих наукових виданнях України, чотири з яких входять до міжнародних наукометричних баз даних, 16 статей опубліковано за кордоном, а також одержано 1 патент України на винахід. Результати роботи було презентовано, починаючи з 2013 р., на численних наукових зібраннях як українських, так і міжнародних.

Автореферат дисертації є достатньо інформативним, насиченим схемами, що відображають суть синтезу, і повною мірою відповідає змісту роботи.

Зауваження та побажання. Дисертація і автореферат викладені ясно, результати експериментів подані у відповідності до існуючих вимог. Проте після знайомства з роботою виникли наступні зауваження та побажання:

- в огляді даних літератури є декілька фрагментів, які повторюються, зокрема, на стор. 50 (на схемі пропущено HCl) та стор. 73 обговорюються ті ж самі реакції;
- на мій погляд, розділ, в якому наведено дані щодо практичного використання результатів роботи, можна було викласти стисліше;
- висновки повністю відповідають поставленим завданням, але їх формулювання у багатьох випадках є констатацією. У вступі при викладені новизни роботи основні наукові здобутки подано краще, ніж у висновках;
- наявність кето-енольної таутомерії складно очікувати у випадку сполук **4.6a** та **4.7a** через стабілізацію кето-форми внутрішньомолекулярним водневим зв'язком;
- на схемі 4.12 (стор. 172), що ілюструє механізм утворення гідразону, дегідратація інтермедіату **B** повинна відбуватися з елімінуванням протона, який розташований не у *цис*-, а у *транс*-положенні відносно ОН-групи. Це обумовлено більш вигідним перехідним станом;
- у підрозділі 4.4, присвяченому синтезу антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12-(3*H*)-трионів (стор. 175), стверджується, що 1,2,3-триазиновий цикл є структурним фрагментом низки природних сполук з різними видами біологічної активності і наведено декілька посилань (роботи Kumar R. et al. [437-441]). Втім у природі немає біосинтетичних шляхів, які б приводили до утворення 1,2,3-триазину або його похідних, а у згаданих публікаціях автори тричі помилково наводять структури не природних, а синтетичних сполук триазинового ряду, які насправді є аза-аналогами протипухлинних антибіотиків туберцидину, тойкаміцину та

сангіваміцину. Останні не містять 1,2,3-триазинового фрагмента, а належать до піролопіримідинових ізостерів аденозину. Треба критичніше ставитися до публікацій, в яких згадують природні речовини з ланцюгом з декількох атомів азоту, і перевіряти ці дані;

- у тексті дисертації доволі часто зустрічаються друкарські помилки та невірні форми родового відмінка, наприклад: «фрагменту», «протону», «центру», «атому», «ізомера» замість: фрагмента, протона, центра, атома, ізомеру. Є невдалі вирази, на кшталт «характерний широкий синглетний протон NH триазинового циклу» (стор. 177); «загальний вигляд сполуки за даними РСД» (стор. 179);

Втім ці недоліки не є суттєвими, оскільки вони не ставлять під сумнів актуальність, новизну дослідження і основні наукові висновки та положення, винесені М.В. Стасевич на захист, та не впливають на високу загальну оцінку роботи.

В цілому, слід визнати, що дисертація Стасевич Марини Володимирівни на тему «Функціоналізовані похідні 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону: синтез та біологічна активність», за актуальністю обраного напрямку, рівнем визначених завдань, методами їх вирішення, обсягом експериментального матеріалу, новизною, науковим та практичним значенням одержаних результатів та висновків, повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 (зі змінами), а її авторка заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

доктор хімічних наук, професор

зав. відділу медичної хімії

Державної установи «Інститут проблем

ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського

НАМН України» (ДУ ІПЕП)



В.В. Ліпсон

Підпис В. В. Ліпсон засвідчую.

Вчений секретар

ДУ ІПЕП, д-р мед. наук

К.В. Місюра