

**ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА НА ДИСЕРТАЦІЙНУ РОБОТУ
М.В. СТАСЕВИЧ НА ТЕМУ «ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ПОХІДНІ 1(2)-
АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ: СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА
АКТИВНІСТЬ», ПРЕДСТАВЛЕНУ НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО
СТУПЕНЯ ДОКТОРА ХІМІЧНИХ НАУК
ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ 02.00.03 – ОРГАНІЧНА ХІМІЯ**

Дисертаційна робота М.В. Стасевич присвячена розробці методів синтезу та вивченню властивостей нових похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів з метою одержання нових 9,10-діоксоантраценілфункціоналізованих похідних з практично корисними властивостями. Виконане дослідження спрямовано на одержання практичних і теоретичних знань в області органічної хімії, виходячи з реакційної здатності синтезованих сполук з перспективним класичним скафолдом. Відомо, що в органічному синтезі потенціал амінозаміщених 9,10-антрацендіонів, що відзначаються специфічністю перетворень через понижену основність аміногрупи, є ще далеко не з'ясованим. Особливо це стосується структурних модифікацій цих сполук з утворенням нових ациклічних, лінійно-функціоналізованих та гетероциклічних систем. Тому важливими були і залишаються виконані системні дослідження, які забезпечили розвиток нових підходів, подальшу стратегію планування і синтез нових перспективних цільових речовин на основі 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів. Слід зазначити, що 9,10-антрахіноновий фрагмент може виявляти значну спорідненість до нуклеїнових кислот і протеїнів як терапевтично важливих мішеней при лікуванні багатьох захворювань, а деякі з похідних застосовуються в медицині. З огляду на викладене вище, тема дисертаційної роботи М.В. Стасевич є актуальною для органічної хімії. Як зазначено в дисертації, ця робота виконувалась в рамках держбюджетної тематики і була частиною фундаментальних досліджень на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».

Метою дисертаційної роботи М.В. Стасевич була розробка методології спрямованої структурної модифікації 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів для одержання нових 9,10-діоксоантраценілфункціоналізованих похідних з практично цінними властивостями. Головна ідея концентрувалася навколо кількох напрямів, серед яких реакції N-ацилювання, C- та S-арилування, нуклеофільного заміщення та приєднання, тіоціанування, гетероциклізації, дедіазоніювання, азосполучення, [3+2]- та [4+2]-циклоприєднання, анелювання 1(2)-аміноантрацендіонів та їх

похідних. У відповідності з цими напрямками сформульовано і завдання дослідження.

Всі наукові положення, викладені в дисертації і авторефераті М.В. Стасевич, є обґрунтованими. В літературному огляді, який присвячений розгляду синтетичного потенціалу аміногрупи в 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонах, проаналізовано відому інформацію у розрізі наукового інтересу авторки щодо реакцій і синтезу функціоналізованих та конденсованих похідних аміно-9,10-антрацендіонів і продемонстровано націленість на пошук і вивчення біоактивних сполук. Цей розділ вміщує також конкретну інформацію щодо практично корисних властивостей відомих похідних 9,10-антрахінону.

Подальший виклад отриманих результатів представлено у розділах 2-5. Вони стосуються вивчення реакцій 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів з електрофільними реагентами (розділ 2), реакції дедіазоніювання солей 9,10-діоксоантраценілдіазонію та синтезу нових сульфуро- та гетерилвмісних похідних 9,10-антрацендіону (розділ 3), реакції азосполучення та анелювання солей 9,10-діоксоантраценілдіазонію і їх похідних у синтезі нових нітрогеновмісних 9,10-антрацендіонів (розділ 4). Спрямування дисертаційного дослідження на біоактивні сполуки виправдовується змістом останнього розділу, меншою мірою представленому в авторефераті але ширше викладеному в тексті дисертації, де зазначаються можливі сфери практичного застосування функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону.

Дисертаційна робота вміщує великий масив експериментальних даних, які без сумніву є достовірними. Структура синтезованих сполук підтверджена результатами спектральних і хроматографічних досліджень, елементного аналізу, рентгеноструктурного аналізу тощо. Ці дані подано в експериментальній частині (розділ 6). В додатках, окрім іншого, викладено деякі результати прогнозування та вивчення біоактивності.

Результати дисертаційного дослідження М.В. Стасевич є новими, оригінальними і на даний час демонструють пріоритетність автора у конкретному напрямі робіт з органічної хімії. Всі авторські формулювання щодо наукової новизни одержаних результатів, які наведено в дисертації, є об'єктивними. Наступні результати можна привести як приклади нового і оригінального вирішення завдань цього дисертаційного дослідження.

Знайдено нові шляхи структурної *S*- та *N*-функціоналізації 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)ацетамідів з утворенням амінокислотних, тіазолідинових та дитіокарбаматних похідних. Вперше вивчено реакційну

здатність 1(2)-аміноантрацендіонів, вплив замісників та положення аміногрупи в 9,10-діоксоантраценовому кільці в реакції нуклеофільного приєднання до бензоїлізотіоціанату. Для *N*-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіоіл]бензаміду показано можливість утворювати заміщені 1,2,3-гуанідини, які містять 9,10-антрацендіонове кільце та α -, β - і γ -амінокислотний залишок. Запропоновано шляхи використання *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксоантрацен-1(2)-іл)тіосечовин в реакціях циклізації з α -бромоацетоном, гідразин-гідратом та азидом натрію для синтезу 2-імінотіазольних, 1,2,4-триазольних та 1,5-заміщених тетразольних похідних 9,10-антрацендіону. Показано, що солі 9,10-діоксоантраценілдіазонію є зручними реагентами для одержання 9,10-діоксоантраценілдитіокарбаматів в реакції некаталітичного *S*-арилування *in situ* генерованих дитіокарбамінових кислот. Виявлено, що реакцію [3+2]-циклоприєднання 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-діоксоантраценів з термінальними алкінами каталізує система CuI-TEA, причому у випадку діазидів реакція 1,3-диполярного циклоприєднання відбувається з утворенням як цільових біс(1,2,3-триазолів), так і продуктів моноциклоприєднання. Синтезовано перші представники нової анельованої системи 9,10-антрацендіону – антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-триону – внутрішньомолекулярною циклізацією 1-аміно-9,10-діоксоантрацен-2-карбоксамідів під дією нітриту натрію у середовищі оцтової кислоти. Досліджено поведінку антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-триону в реакції термічного розкриття циклу з наступним [4+2]-циклоприєднанням з низкою похідних піридину та з'ясовано вплив положення замісників піридинового фрагменту на утворення цільових антрапіридо[1,2-*a*]піримідин-4-онів.

Практичне значення результатів дисертаційної роботи М.В. Стасевич полягає в розробці препаративних методів синтезу нових функціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону, що відкриває нові можливості їх використання як зручних реакційних субстратів в органічному синтезі, в тому числі для конструювання нових сполук із заданими властивостями. Зокрема, це стосується синтезу *N*-ациламіно-9,10-антрацендіонів, функціоналізації хлорацетамідо-9,10-антрацендіонів, однореакторного синтезу моно- та біспіролілантрацендіонів, а також 9,10-діоксоантраценілдитіокарбаматних, 9,10-діоксоантраценілпіридинових, антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трионових, 6*H*-нафто[2,3-*h*]піридо[2,1-*b*]хіназолін-6,9,14-трионових, 1,2,3-триазольних похідних 9,10-антрацендіону. Експериментальні тестування *in vitro* та *in vivo* нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів дозволили виявити низку перспективних сполук з антибак-

теріальною, протигрибковою, антиоксидантною, антитромбоцитарною, антивірусною, протисудомною і протипухлинною активністю, а також помірно токсичні похідні з плейотропною дією. Для подальшого пошуку і вивчення важливим є дані щодо можливого механізму протипухлинної дії окремих дитіокарбаматів та антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трионів.

Принципових зауважень щодо змісту дисертаційної роботи немає, однак можна підняти наступні питання.

1) У дисертації подано детальний опис шляхів модифікації аміно-9,10-антрацендіонів, що ґрунтується на добре організованому і продуманому експерименті. Такі шляхи для 1- і 2-амінозаміщених похідних можуть суттєво відрізнятися, що в роботі підкреслюється, і це важливо. Наприклад, взаємодія 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **2.4** з тіоціанатом калію при кип'ятінні в ацетоні зупиняється на стадії утворення *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатацетаміду **2.6** (розділ 2). При цьому така ж взаємодія *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-2-хлороацетаміду **1.86** за тих же умов супроводжувалась перегрупуванням Дімрота. Здається, короткий аналіз причин різного перебігу перетворень був би доречним.

2) Дослідження реакційної здатності 1,4(1,5)-діазидо-9,10-діоксоантраценів **3.13**, **1.130** у реакції з термінальними фенілацетиленом та метилпропіолатом за наявності каталізатора показало, що продуктами взаємодії є суміш ди- **3.15a,б** і **3.17a,б** та монотриазолів **3.16a,б** та **3.18a,б** (розділ 3). При цьому зазначається, що спроби позбутися мінорних продуктів реакції при використанні надлишку алкіну, збільшенні тривалості процесу або нагріванні реакційної суміші не дали очікуваного результату. З огляду на можливу роль каталізатора згідно механізму, що пропонується, виникає питання щодо експериментальної оцінки умов, пов'язаних з його впливом.

3) Ймовірний механізм термолізу антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-триону **4.18a** за наявності піридинів відбувається через інтермедіати *A-E* (схема 4.17), приводячи до утворення гетероциклічної системи антрапіридинопіримідинонів **4.19**. При цьому відбувається нуклеофільна атака імінного азоту на атом карбону у α -положенні піридинового кільця з замиканням циклу, що приводить до проміжного дигідрованого продукту *E*, окиснення якого молекулярним киснем дозволяє отримати цільовий продукт **4.19**. Чи лімітується загальна швидкість перетворень стадією окиснення, чи розглядався механізм цієї стадії, можливі каталізатори окиснювальних перетворень тощо?

4) У розділі 5 наводяться дані біологічних тестувань. Особливо значимими є результати щодо протипухлинної активності і механізмів дії низки перспективних дитіокарбаматів та антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трионів як інгібіторів кіназ і теломерази. Логічним було б зазначити, до яких саме протеїнкіназ можуть виявляти спорідненість сполуки, які досліджувались.

5) Виклад дисертаційного матеріалу є чітким, добре оформленим, проілюстрованим необхідними формулами, схемами і таблицями. Зовсім незначна кількість несуттєвих друкарських помилок і невдалих виразів зустрілися при ознайомленні з тестом, наприклад, на стор. 38, 154, 172, 213 дисертації і на стор. 4, 5, 9 автореферату. Зустрічаються помилки в написанні розмірностей для значення IC_{50} (стор. 232, 233).

Загалом, дисертаційна робота М.В. Стасевич заслуговує на високу позитивну оцінку. В результаті дисертаційного дослідження отримано нові науково обґрунтовані результати в області органічної хімії, що відносяться до методології спрямованої структурної модифікації 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів та їх похідних, що дозволило розвинути фундаментальні уявлення про особливості реакційної здатності такого типу сполук та показати нові можливості їх використання в органічному синтезі, в тому числі як будівельних блоків для конструювання нових речовин з вираженим комплексом біологічних властивостей. Дисертаційна робота М.В. Стасевич є цілеспрямованим фундаментальним дослідженням і має завершений характер. Вона має чітко сформульовану наукову мету і поставлені у відповідності з нею завдання та вміщує великий обсяг результатів і їх обговорення. Дисертаційна робота, безумовно, є ґрунтовним дослідженням останнього часу у зазначеному напрямі. Основні результати дисертації М.В. Стасевич опубліковано у 28 статтях, серед яких 12 статей у наукових фахових виданнях України і 16 статей у наукових періодичних виданнях інших держав та 3 патентах. Наукові публікації повністю відображають зміст представленої роботи. Головні положення дисертації і автореферату ідентичні. Висновки дисертаційної роботи виважені і повністю узагальнюють досягнення роботи.

Підсумовуючи викладене вище, можна зробити висновок, що дисертація М.В. Стасевич є завершеною роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати в області органічної хімії, що в сукупності вирішують важливу наукову проблему. Беручи до уваги актуальність обраної теми, достовірність, новизну і практичне значення отриманих результатів, а також обґрунтованість сформульованих наукових положень і висновків, вважаю, що

дисертаційна робота «Функціоналізовані похідні 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону: синтез та біологічна активність» повністю відповідає вимогам до докторських дисертацій згідно п.п. 9, 10, 12 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016, № 943 від 20.11.2019, № 607 від 15.07.2020, а її авторка, Стасевич Марина Володимирівна, заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент -

чл.-кор. НАН України,

доктор хімічних наук, професор

директор Інституту біоорганічної

хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря

НАН України



А.І. Вовк