

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Половковича Святослава Володимировича
«Конструювання конденсованих гетероциклічних систем
на основі 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів»,
представлену на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

1. Актуальність вибраної теми

Бурхливий розвиток хімії гетероциклічних сполук зумовлений високою та специфічною реакційною здатністю останніх, різноманітністю їх синтетичних перетворень і широким діапазоном шляхів практичного застосування. Відомо, що переважна кількість біологічно активних речовин, які на даний час використовуються, а також мають перспективу до застосування в медицині та промисловості є представниками різних класів гетероциклів. Серед них чільна роль відводиться гетероциклічним похідним хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів, подальший розвиток хімії яких, найвірогідніше, буде визначатись як розробленням та вдосконаленням нових підходів до синтезу відомих типів сполук синтетичного та природнього походження, так і створенням варіантів синтезу їх принципово нових похідних. Високий ступінь біодоступності та значна розповсюдженість похідних 1,4-хінонів у живих організмах аргументує використання хіноїдного скелету як основи для конструювання біоактивних сполук. Для похідних хіноксаліну характерні антибактеріальна, протівірусна, протипухлинна, протигрибкова та протизапальна дії. 1,3,5-Триазин та його похідні: меламін, ціанурова кислота і 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазин (ціанур хлорид), є важливими вихідними сполуками для створення різноманітних продуктів з практичним використанням. Сим-триазин як скаффолд привертає увагу багатьох дослідників, оскільки на його основі легко одержати ключові структури з ефективними для подальшої модифікації функціональними угрупованнями та фармакофорними фрагментами.

Велика кількість похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів може бути одержана шляхом проведення реакції нулеофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання. Синтез похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів дозволяє найкоротшим шляхом отримати нові речовини з практично корисними властивостями, що вносить вагомий внесок у розвиток сучасної органічної та медичної хімії.

На даний час погляди науковців активно привертають добре досліджені реакції нулеофільного заміщення та приєднання. Дані перетворення базуються на простоті методу, можливості проведення перетворень у «зелених» розчинниках, великій швидкості реакції та значному ступені конверсії з високими виходами очікуваних продуктів.

Реакції циклоконденсації є невід'ємною частиною перетворень, що відбуваються при проведенні тандемних та доміно-реакцій, а також мультикомпонентних перетворень, що відносяться до малостадійних синтетичних підходів, які останнім часом стали важливим інструментом у синтезі органічних речовин гетероциклічної природи.

Достатньо добре вивчена реакція [4+2]- циклоприєднання (Дільса-Альдера) і на даний час залишається найпотужнішим інструментом органічного синтезу для конструювання карбо- та гетероконденсованих поліциклічних похідних. Основними причинами високого інтересу до реакції Дільса-Альдера є легкість її протікання, в більшості випадків, висока регіо- та стереоселективність, що має важливе значення у створенні нових матеріалів та дизайні лікарських засобів.

Різноманітність біологічних проявів свідчить про високий потенціал та фармакологічне значення цих класів сполук, що привертає увагу багатьох дослідників до вивчення шляхів синтезу поліфункціональних похідних з поєднанням в одній структурі різних фармакофорних фрагментів. Саме тому поставлена в дисертаційній роботі Половковича С.В. проблема створення стратегії ефективних синтетичних підходів до одержання гетерофункціоналізованих систем на основі хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів та пошук шляхів використання реакцій заміщення, конденсації та циклоприєднання для конструювання на їх основі нових гетероциклів є науково обґрунтованою та актуальною проблемою сучасної органічної та медичної хімії.

2. Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертаційна робота Половковича С.В. складається із анотації, вступу, п'ятьох розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 501 найменування та додатків, що наведені на 98 сторінках. Матеріали основної частини викладено на 288 сторінках машинописного тексту та містять схеми перетворень, 35 таблиць і 89 рисунків.

У *першому розділі* дисертаційної роботи узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються методів одержання та хімічних властивостей 1,4-хінонів, хіноксалінів, тіосульфокислот та описано матеріали власних досліджень відносно методології синтезу екзофункціоналізованих похідних хінонів, хіноксалінів та триазинів із застосуванням реакції нуклеофільного заміщення.

У *другому розділі* роботи зроблено аналіз попередніх досліджень реакції циклоконденсації 1,2-, 1,3-, 1,4-нуклеофілів з галогенопохідними хінонів, хіноксалінів і триазинів, розглянуто методологію синтезу конденсованих гетероциклічних систем з хіноїдним, хіноксаліновим та триазиновим каркасами та наведено власні результати нових шляхів використання реакції циклоконденсації для конструювання на основі похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів нових нітрогено- та сульфуровмісних гетероциклів.

У *третьому розділі* викладено аналіз попередніх досліджень реакцій циклоприєднання за участю хінонів та подано результати власних досліджень, а також запропоновано стратегію одержання нових гетероциклічних систем на основі хінонів та триазинів, використовуючи реакцію циклоприєднання.

У *четвертому розділі* наведено методики експериментів та дані фізико-хімічних досліджень отриманих сполук.

Об'ємний *п'ятий розділ* стосується вивчення біологічної дії синтезованих сполук. Він включає в себе комп'ютерний біологічний скринінг і молекулярний докінг N-, S-гетероциклічних похідних, а також *in vitro* експерименти по виявленню серед них сполук із фунгіцидною, бактерицидною, антитромботичною та протираковою активністю.

Дисертаційна робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» та виконувалась в рамках держбюджетної теми «Створення нових перспективних біологічно активних сполук на основі сульфуро- і нітрогеновмісних похідних карбоциклічних і гетероциклічних структур» (№ держреєстрації 0116U004138) та міжнародних проєктів М/113-2018 (№ держреєстрації 0118U005109) і М/85-2017 (№ держреєстрації 0117U001618) (Україна-Франція) «Створення сульфуровмісних похідних карбоциклічних та гетероциклічних систем – потенційних антитромботичних субстанцій», ГД 0496 «Розробка біотехнології одержання концентрованих спорових продуктів», гранта Президента для підтримки молодих вчених «Синтез нових біологічно активних похідних 1,3,5-триазину» (№ держреєстрації Ф49/391-2013).

Автореферат та опубліковані праці в повній мірі охоплюють змістовну частину дисертаційної роботи.

3. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Отримані дисертантом результати відповідають критеріям новизни в області органічної хімії гетероциклічних та біологічно активних сполук і є свідченням високого наукового рівня рецензованої роботи.

Невимушено та природно у канву наведених власних експериментальних хімічних досліджень аргументовано та логічно вписується літературний огляд, що наведений на початку кожного синтетичного розділу та присвячений аналізу структури, реакційної здатності та практичних властивостей похідних 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазину, а також комплексному дослідженню біологічної дії ряду синтезованих сполук. Наукова новизна дослідження визначається створенням синтетично простих методологій дизайну та нових шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації і циклоприєднання для конструювання на основі похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів нових нітрогено- та сульфуровмісних гетероциклів з подальшою їх модифікацією та здійсненням скринінгу низки біоперспективних похідних.

Найвагомішими елементами наукової новизни дисертації в синтетичному аспекті є :

1) нові синтетичні підходи до одержання екзофункціоналізованих похідних 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону, які ґрунтуються на реакції нуклеофільного заміщення за участю 4-аміно-5-(метилфураніл)-2,4-дигідро-[1,2,4]триазол-3-тіонів та пошук оптимальних умов S-алкілування натрієвих солей *n*-амінобензолтіосульфокислот і препаративний синтез тіосульфатних похідних хінонів та хіноксалінів;

2) новий підхід до синтезу анельованих полігетероциклічних похідних нафталін-1,4-діону з використанням реакції циклоконденсації попередньо синтезованих S- та N-заміщених 2-хлоро-((4*H*-1,2,4-триазоліл)сульфаніл)нафталін-1,4-діонів шляхом формування тетрациклічних похідних, що містять тіадіазинове кільце, та відповідних семіхіноїдних систем;

3) оригінальний підхід до 5-заміщених 5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діонів паладій-каталізованою реакцією 2-бromo-3(2-бromoфеніл)-1,4-нафтохінону із ароматичними амінами в умовах мікрохвильового опромінення;

4) створення ефективного варіанту синтезу похідних 1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазину та 1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксаліну конденсацією відповідно 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону та 2,3-біс(бромометил)хіноксаліну із арил- та гетарилгідразинами;

5) дослідження взаємодії 2,3-диметилбутадієну та 1-ацетокси-1,3-бутадієну із рядом 5-заміщених 1,4-нафтохінонів; встановлення можливості перебігу та певних особливостей внутрішньомолекулярного окиснення отриманих полікарбоциклічних похідних; встановлення закономірності перебігу та регіоспрямованість реакцій Дільса-Альдера 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном, 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідразоном та 1-метил-1*H*-піридин-2-оном;

6) дослідження циклоприєднання біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)діазену з 1,3-дієнами та одержання ряд 6,6`-(3,4,5-заміщених-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазинів). При дослідженні взаємодії між біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)діазеном та антраценом зафіксовано проміжне утворення нестійкого забарвленого π-комплексу з переносом заряду та подальшим утворенням 11,12-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацену;

7) встановлено, що взаємодія біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)діазену з фураном відбувається у дві стадії: з початковим утворенням продукту нормальної реакції циклоприєднання Дільса-Альдера 2,3-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-7-окса-2,3-діазабіцикло-[2.2.1]гепт-5-єну та з наступним його [3,3]-сигматропним перегрупованням у термодинамічно стійкий (6*aRS*,9*aSR*)-1,3-дихлоро-6-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-6*a*,9*a*-дигідро-6*H*-фуоро[3,2-*e*][1,3,5]триазино[2,1-*c*][1,2,4] триазин;

8) знайдено, що взаємодія біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)діазену з вінілетиловим етером та вінілацетатом одностадійно веде до утворення одного з можливих регіоізомерів оберненої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера.

9) здійснено нову реакцію біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)діазену з циклогекса-1,3-дієном з утворенням (*E*)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-діл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину);

10) досліджено нові перетворення з використанням нафталін-1,4-діонів та їх похідних у ролі синтетичних аналогів електронодефіцитних алкенів у реакції [3+2]-циклоприєднання. Встановлено регіоселективний характер циклоприєднання 4-ариліденаміно-2-*R*-метилацетатів до 5-гідроксинафталін-1,4-діону з утворенням продуктів елімінування двох протонів 5-ОН-4,9-діоксо-3-*Ar*-1-*R*-2,3,4,9-тетрагідро-1*H*-бензо[*f*]ізоіндол-1-метилкарбоксилатів та чотирьох протонів з формуванням 5-гідрокси-4,9-діоксо-3-*Ar*-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]ізоіндол-1-метилкарбоксилатів.

Для моделювання механізмів реакцій та спектральних властивостей продуктів автором використано сучасні DFT функціонали, що дозволило як підтвердити будову одержаних сполук та встановити причини регіоселективного проходження циклоприєднань, так і моделювати будову нестійких інтермедіатів цих реакцій.

Найвагомішими елементами наукової новизни дисертації в фізико-хімічному аспекті є:

1) встановлення просторової будови ацильованих піридазиновмісних похідних 1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону та хіноксаліну за допомогою конформаційного аналізу, що ґрунтувався на порівнянні експериментально отриманих спектрів ЯМР та розрахованих методами квантової хімії за допомогою програми GAUSSIAN 09, метод GIAO V3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM;

2) розроблено підхід встановлення просторової будови отриманих похідних, який ґрунтувався на порівнянні експериментальних ¹H-ЯМР спектрів та DFT розрахованих для обох форм регіоізомерів із використанням програми GAUSSIAN 09, метод GIAO V3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (CDCl₃) та показано, що отримані результати ідеально корелюється з даними рентгеноструктурного аналізу, а запропонований підхід може бути використаний при віднесенні будови одержаних продуктів до структур відповідних регіоізомерів у випадку аналізу будови похідних хіноїдного ряду.

Найвагомішими елементами наукової новизни дисертації в медико-біологічному аспекті є:

1) прогнозування прояву комплексу фармакологічної дії нових *N*- та *S*-гетероциклічних похідних 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазину методами віртуального комп'ютерного скринінгу та *in silico* молекулярного докінгу;

2) виявлення серед синтезованих сполук речовин, що проявляють цитотоксичну дію на лінії клітин Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів миші, інгібують тирозинпротеїнкіназу активність білків мембранної фракції понад 70 % та здатні повністю інгібувати агрегацію тромбоцитів.

4. Ступінь обґрунтованості наукових результатів та положень

Синтетична частина дисертаційної роботи, в якій описані способи одержання та наведені докази будови нових сполук, а також висновки, сформульовані на їх основі, строго і надійно обґрунтована сучасними фізико-хімічними методами: ІЧ-, УФ-, та ЯМР-спектроскопія із використанням методик NOESY, мас- і хроматомас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз. Для прогнозування реакційної здатності молекул та структурних досліджень будови отриманих сполук ефективним виявилось використання методів обчислювальної хімії. Докінгові дослідження проводились у відповідності до загальноприйнятих методологій із використанням програмного пакету «Small Molecule Drug Discovery».

В рамки усталених теоретичних концепцій вкладається і запропонований дисертантом підхід віднесення одержаних сполук структурам відповідних регіоізомерів, який ґрунтувався на порівнянні отриманих ¹H-ЯМР спектрів та DFT розрахованих для можливих регіоізомерів із використанням програмного пакету GAUSSIAN 09 на B3LYP/6-31G(d,p)//B3LYP/6-311+G(2d,p) та ці результати достеменно корелюються з даними рентгеноструктурного аналізу для похідних 3-(феніл)-5-гідрокси-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]ізоіндол-1,1-диметил дикарбоксилатів.

Не викликають сумніву також результати біологічного тестування, виконані у провідних спеціалізованих наукових лабораторіях.

5. Практична цінність роботи

Рецензована дисертаційна робота окрім вираженого фундаментального характеру відзначається і цікавими практичними знахідками. Представлений у роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу гетероциклічних похідних хінонів, хіноксалінів та триазинів. Запропоновано стратегію нових шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання, а також розроблено методи синтезу похідних хінонів та хіноксалінів з різними фрагментами, що дало можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних сполук. Завдяки *in vitro* дослідженням біологічної активності синтезованих сполук виявлено низку перспективних з точки зору практичного використання нових речовин, які проявляють антимікробну, антитромботичну та протипухлинну активності, впливають на параметри гомеостазу, що прогнозувалися віртуальним скринінгом.

6. Зауваження та загальна оцінка роботи

Дисертаційна робота Половковича С.В. позбавлена істотних хиб та принципових недоліків як в плані змісту, структури та форми подачі матеріалу. Разом з тим при детальному ознайомленні з нею можна сформулювати низку побажань та зауважень :

- При розгляді синтезу похідних карбазолу (стор. 11,12 автореферату) присутні певні протиріччя. Так, спочатку автор стверджує, що синтез похідних карбазолу відбуваються через стадію утворення продуктів ариламінунання. В подальшому наводяться результати РСА сполуки **103** і робиться висновок, що оскільки арильні замісники просторово розміщені в різних площинах по відношенню до хіноїдного фрагменту, то продукт не здатен до циклоконденсації. Але ж у розчині, в якому проводиться ця реакція, може спостерігатися зовсім інша картина. І взагалі незрозуміло, чи утворюються конденсовані продукти за схемою **9**?

- Не коректним є віднесення похідних нафтілін-1,4-діону з екзоциклічними S,N-вмісними гетероциклами до “конденсованих поліциклічних” сполук (підрозділ 1.7.1, стор.72).

- Механізм реакції алкілування меркаптопохідних у лужному середовищі давно вже відомий, навіщо тоді його *можна припустити*? До того ж викликає подив зображення хлорооцтової кислоти у вигляді структури з *позитивним зарядом* на α -атомі вуглецю (стор. 75-76).

- Викликає також подив віднесення циклічного гідразинного фрагменту сполук **127-134** (стор. 13 автореферату та ін.) до “імінного угруповання”.

- На стор. 9 автореферату автором “встановлено, що використання у ролі тіосульфокислоти **49** дало виключно продукти S-алкілування“. А які ще продукти можна було очікувати, як не продукти S-алкілування?

- Автору в дисертації варто використовувати термін “*регіоселективно*”, а не “*регіоспецифічно*”, так як виходи продуктів реакції далекі від кількісних.

- Для отриманих автором *ключових сполук 1.109-1.112* в експериментальній частині дисертації не наведено методики синтезу та константи.

- На стор.81 автор посилається на роботи Б.Г.Болдирева, але вони не мають ніякого відношення до нього. Це також стосується і до посилань на стор. 99 [230], стор.100 [232], [233] та ін.

- Якщо сполука **55a** (стор. 30 автореферату) проявила *помірну* біологічну активність (лише цитостатичну), а цитотоксичну інші речовини, чому тоді докінгові дослідження здійснено саме для цієї *менш активної*?

- Оформлення дисертаційної роботи та автореферату бажає бути кращим. Так, зустрічаються невдалі терміни, наприклад, заміна реагентів *обернула* співвідношення продуктів (стор. 238), “нові *екологічно дружні* методи синтезу” (стор. 47), “*естериви кислот*” (стор. 46) та ін.; неточності (напр., на стор.47 автор говорить про те, що на *даній момент* вченими... і дається посилання [52] за 1974р.), плутанина з номерами

структур (зокрема, стор. 4-7, 18, 20, 21 у авторефераті); певну незручність сприйняття викликає нумерація структур в дисертації та авторефераті; літературні посилання варто було б оформити з урахуванням Національного стандарту України ДСТУ 8302:2015, який передбачає наведення назв публікацій.

Зазначені зауваження суттєво не впливають на високу позитивну оцінку роботи в цілому, яка є вагомим та актуальним дослідженням.

Таким чином, дисертаційна робота Половковича Святослава Володимировича “Конструювання конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів” є закінченим у межах поставлених задач науковим дослідженням, яке відрізняється актуальністю, новизною та практичною значимістю. За сукупністю отриманих результатів та їх узагальненням можна зробити висновок, що рецензована робота є значним науковим досягненням, що вносить істотний внесок у теоретичну та синтетичну органічну хімію, теоретичний та експериментальний рівень роботи та достовірність її даних цілком відповідають вимогам до докторських дисертацій п.п. 9,10 “Порядку присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 №567, а її автор Святослав Володимирович Половкович, безумовно, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – Органічна хімія.

Офіційний опонент:

Заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу хімії біоактивних
азотовмісних гетероциклічних основ
Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії
ім. В.П. Кухаря НАН України
доктор хімічних наук, професор



Броварець В.С.