

67-72-71/3
31.05.19

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Половковича Святослава Володимировича
на тему «**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

Дисертаційна робота Половковича Святослава Володимировича на тему «Конструювання конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів» є завершеним науковим дослідженням і присвячена розробці стратегії синтезу та пошуку нових методів та шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації і циклоприєднання для конструювання на основі похідних хінонів, хоноксалінів та 1,3,5-триазинів нових нітрогено-, оксигено- та сульфуровмісних гетероциклів з подальшою їх модифікацією.

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 проектів 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).

Актуальність вибраної теми

Враховуючи, що основна кількість сполук, що знайшли широке застосування у практиці та переважна більшість сучасних лікарських речовин являють собою хімічні сполуки поліциклічної будови з багатьма гетероатомами та великою кількістю різноманітних замісників то актуальною задачею перед синтетиками є розробка та вдосконалення нових підходів до одержання відомих типів сполук, так і створення нових методів синтезу гетероциклів.

Обрання за основу для синтезу нових речовин саме похідних хінонів, хоноксалінів та 1,3,5-триазинів має свої передумови оскільки сполуки такої будови проявили себе як самостійні лікарські речовини. Таким чином поєднання їх у одній молекулі, а також подальша їх модифікація повинна дати результат насамперед з точки зору високої активності та різносторонньої біологічної дії.

Одним з класів органічних сполук, що проявляє інтерес у науковців завдяки широкому спектру біологічної активності є похідні хіноїдних сполук. Відома велика кількість природних похідних 1,4-хінонів, які були виділені з мікроорганізмів, вищих рослин і тварин. Це значний клас сполук, діючих як потужні антибіотики, протипухлинні та протимікробні засоби. Широкий спектр біологічної активності, яку вони проявляють, змушує розробляти нові методи одержання їх синтетичних аналогів та близьких за структурою систем. Особливо актуальним є синтез три- і тетрациклічних конденсованих систем планарної будови на основі 1,4-нафтохінону, оскільки сполуки такого типу є ефективними протипухлинними агентами. Так, на даний час хіноїдні сполуки становлять другий великий клас протипухлинних засобів, багато представників якого знаходяться на різних стадіях клінічного і доклінічного дослідження. В останні роки у науковому співтоваристві добре помітна нова хвиля зацікавленості класом хіноїдних сполук. Також актуальним залишається завдання щодо синтезу як простих, так і складних молекул похідних 1,4-нафтохінону з метою пошуку серед них ефективних лікарських речовин з різносторонньою біологічною активністю.

1,3,5-триазин та його похідні є важливими вихідними сполуками для різноманітних матеріалів з широким діапазоном застосування – текстиль, пластик, фармацевтика та гумова промисловість. Проте, з точки зору суспільної корисності найважливішим є застосування у фармацевтичній галузі. 1,3,5-триазин привертає увагу багатьох дослідників, так як його симетрична структура дає можливість синтезувати різноманітний набір аналогів таких як 2,4,6-моно-, ди- і три-заміщених, симетричних та несиметричних сполук з різними замісниками і зокрема 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазин є одним з найбільш важливих та цінних в цьому аспекті. Таким чином, використання як основного будівельного блоку 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину забезпечує основу для розробки біологічно активних молекул з широким діапазоном застосування. Для прикладу, ці сполуки проявляють потенційну антипротозойну, протималярійну, противірусну, протиракову, протимікробну, протитуберкульозну та інші види активностей.

Практично усі нові лікарські речовини отримуються завдяки створенню потужних комбінаторних бібліотек сполук, чільне місце з яких займають різного роду гетероцикли. Синтез подібних молекул можливий як мікробіологічним та біотехнологічним методами, але основним надточним та високопродуктивним залишається тонкий органічний синтез. Для конструювання складних молекул і наступної реалізації їх синтезу обов'язковим є використання простих підходів, що здатні забезпечити високі виходи продуктів, їх чистоту, відповідну регіо- та стерео селективність, можливість проведення перетворень у не агресивних розчинниках. Використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання викликано бурхливим розвитком нових методів синтезу, що базуються на концепції «зеленої хімії».

Більшість гетероциклічних сполук, що описані у дисертаційній роботі, синтезуються шляхом реакцій циклоконденсації та циклоприєднання. Реакція Дільса-Альдера та її *гетеро*-варіант є однією з реакцій, що дозволяє отримати необхідні сполуки гетероциклічної будови. За допомогою даних реакцій багатьом вченим вдалося розширити бібліотеку гетероциклічних сполук і зробити значний вклад у розвиток практичної та теоретичної органічної хімії.

Отже поставлена в дисертаційній роботі Половковича С.В. проблема стратегії розробки методів синтезу та нових шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання для одержання конденсованих та неконденсованих карбо- та гетероциклічних похідних хінонів, хіноксалінів і 1,3,5-триазинів з подальшою їх хімічною модифікацією та пошук серед них ефективних біологічно активних сполук є науково обґрунтованою та актуальною у розрізі сучасної органічної та медичної хімії.

Оцінка структури дисертації, її мови та стилю викладення

Наведений у дисертаційній роботі «Конструювання конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів» експериментальний матеріал є новим у галузі хімії похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів, а дослідження біологічної активності їх похідних підтверджує перспективність подальших досліджень у цьому напрямку. Всього синтезовано 278 нових сполук. Дисертаційна робота Половковича С.В. викладена на 387 сторінках і складається із анотації, вступу, п'ятих 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 автором викладено аналіз попередніх досліджень щодо синтезу нових типів екзофункціоналізованих гетероциклічних систем на основі хінонів, хіноксалінів та триазинів та описано результати власних досліджень використання реакції нуклеофільного заміщення у синтезі нових гетероциклів. Показано нові підходи до синтезу конденсованих похідних на основі 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону та його 5-заміщених похідних шляхом взаємодії з N,S-біфункціональними гетериламінотіотріазолами. Встановлено вплив замісника у ароматичному ядрі хінону на регіоселективність перебігу реакції нуклеофільного заміщення. Проведено селективне введення біфункціональних солей тіосульфокислот та їх ацильованих похідних у ядро хінонів та хіноксалінів.

Другий розділ розпочинається з аналізу попередніх досліджень та у продовженні описано власні дослідження реакцій циклоконденсації на основі похідних хінонів, 1,3,5-триазинів та хінаксолінів. Встановлено закономірності перебігу реакції внутрішньомолекулярної циклоконденсації N-, та S-заміщених тіотріазольних похідних хінонів. Розроблено підхід до синтезу нових піридазиновмісних похідних хінону, хіноксаліну та 1,3,5-триазину, встановлено будову отриманих сполук та проведено конформаційний аналіз продуктів синтезу N'-заміщених-бензогідразидів із похідними антрахінону та хіноксаліну. Використовуючи Pd-каталізовану реакцію інтер- та інтрамолекулярного сполучення (Бухвальд-Хартвіга) синтезовано ряд похідних 5-заміщенихкарбазол-6,11-діонів.

У третьому розділі викладено аналіз попередніх досліджень та подано власні результати, що стосуються отримання продуктів шляхом реакції циклоприєднання. Встановлено закономірності перебігу реакції 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання у синтезі нових конденсованих полігетероциклічних похідних на основі 1,4-нафтохінону. Узагальнено методологію, що дозволила провести регіо- та стерео напрямлені перетворення. Розроблено стратегічний підхід використання 4,6,4',6'-тетрахлоро-азо-біс-1,3,5-триазину, як дієну та дієнофілу у конструювання нових гетероциклів. Встановлено можливість перебігу раніше неописаної реакції 4,6,4',6'-тетрахлоро-азо-біс-1,3,5-триазину з циклогексادیєном з утворенням продукту розриву -C-C- зв'язку. Встановлено нові закономірності синтезу конденсованих полікарбоциклічних похідних на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів шляхом взаємодії з карбо- та гетероциклічними дієнами. Встановлено орієнтуючий вплив замісника у ароматичному ядрі хінону на регіоселективність перебігу реакції циклоприєднання.

У четвертому розділі наведені методи та методики отримання нових сполук.

У п'ятому розділі описані методи дослідження та результати біологічної активності синтезованих сполук по виявленню серед них сполук із фунгіцидною, бактерицидною, антитромботичною та протираковою активністю.

У додатках наводяться та дані фізико хімічних досліджень отриманих сполук та результати прогнозування біологічної активності.

Автореферат та опубліковані праці за змістом повністю відповідають дисертаційній роботі.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Отримані дисертантом результати відповідають критеріям новизни, що стосуються основних етапів роботи, зокрема, формуванні стратегії і тактики дослідження, виборі об'єктів дослідження, плануванні експериментів, інтерпретації фізико-хімічних даних для встановлення будови синтезованих сполук, обробці результатів біологічних досліджень та формуванні висновків, а дисертаційна робота «Конструювання конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів» є завершеною науковою працею в області органічної хімії гетероциклічних та біологічно активних сполук і є свідченням високого наукового рівня рецензованої роботи.

Автором наведено загальну методологію та розроблені методи синтезу, встановлені закономірності перебігу взаємодії нафтохінонів, антрахінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів у реакціях нуклеофільного та електрофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання із тіотріазолами, тіосульфонатними, арил(гетерил)амінними та гідразинними фрагментами, аліфатичними та гетероциклічними дієнами. Створено комбінаторну бібліотеку нових гетероциклічних систем для пошуку серед них ефективних біологічно активних агентів.

За результатами дисертаційної роботи вперше:

- опрацьовано новий підхід до синтезу конденсованих похідних на основі 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону та його 5-заміщених похідних шляхом взаємодії з N,S-біфункціональними гетериламінотіотріазолами. Встановлено особливість впливу тіон-тіольної таутомерії та ефекту розчинника на активацію S-нуклеофільного

реагуючого центру. Досліджено спрямовуючий вплив замісника у ароматичному ядрі хінону на регіоселективність перебігу реакції нуклеофільного заміщення на основі експериментальних даних та результатів квантово-хімічних розрахунків. Одержано ряд тіосульфатних похідних із галогенометильних похідних хінонів і хіноксалінів. Встановлено залежність перебігу та тривалості реакції між натрієвими солями *n*-аміно(*n*-ацетиламіно)-бензентіосульфокислот та 2-(3-)хлорометил-1-метил-1*H*-бензо[*f*]індол-4,9-діонами від положення хлорометильного замісника в пірольному ядрі.

- реакцією інтер- та інтра-молекулярного сполучення Бухвальд-Хартвіга синтезовано 5-заміщені-5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діони із 2-бromo-3-(2-бromoфеніл)-1,4-нафтохінону та ряду ароматичних амінів.

- досліджено продукти та встановлено закономірності умов одержання *N*-вмісних похідних хінонів, хіноксалінів та триазинів з рядом ароматичних та гетероциклічних гідразинів і встановлено, що у випадку взаємодії 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону з ароматичними гідразинами, на відміну від аналогічної реакції з 2,3-біс(бромометил)хіноксаліном, спостерігається утворення продуктів з новим ендоциклічним подвійним зв'язком. Для встановлення просторової будови ацильованих піридазиновмісних похідних 1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону та хіноксаліну проведений конформаційний аналіз, що базувався на порівнянні ¹H та ¹³C-ЯМР спектрів отриманих експериментально та розрахованих програмою Gaussian 09.

- реакцією 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання вперше одержано конденсовані пірольвмісні полігетероциклічні похідні 1,4-нафтохінонів з строго визначеною геометрією. Встановлено, що при перебігу реакції відбувається внутрішньомолекулярне окислення продукту з утворенням одного та, у деяких випадках, двох ендоциклічних подвійних зв'язків.

- вперше встановлено закономірності одержання конденсованих полікарбоциклічних похідних на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів шляхом взаємодії з 2,3-диметилбутадієном, 2-метилбутадієном та 1-ацетокси-1,3-бутадієном, 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідразоном, 1-метил-1*H*-піридин-2-оном.

Досліджено вплив замісника у ароматичному ядрі хінону на регіоселективність перебігу реакції циклоприєднання для підтвердження експериментальних даних був використаний розрахунок атомних індексів Фукуї. Для віднесення одержаних сполук до відповідних структур був проведений їх DFT розрахунок ^1H -ЯМР спектрів для обох можливих форм утворених продуктів з допомогою програмного пакету GAUSSIAN 09 використовуючи метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM, що базувався на порівнянні ^1H спектрів отриманих експериментально та розрахованих.

- встановлено закономірності взаємодії та одержано ряд конденсованих полігетероциклічних похідних на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів. Досліджено вплив замісника у ароматичному ядрі хінону на регіоселективність перебігу реакції циклоприєднання.

- вперше використовуючи пряму та інвертовану реакцію гетеро-Дільса-Альдера синтезовано ряд полігетероциклічних похідних на основі 4,6,4',6'-тетрахлоро-азо-біс-1,3,5-триазину та його заміщених похідних шляхом взаємодії з 2,3-диметилбутадієном, 2-метилбутадієном, 1-ацетокси-1,3-бутадієном, циклогексадієном, стиролом, антраценом, етилвініловим етером, фураном, 1-метил-1*H*-піридин-2-оном. Дослідження закономірності перебігу гетеродієнового синтезу показали що продукти взаємодії з лінійними карбодієнами, антраценом та 1-метил-1*H*-піридин-2-оном утворюються за механізмом нормальної реакції гетеро-Дільса-Альдера. В свою чергу продукти з фураном, етилвініловим естером, вінілацетатом та стиреном проходять за механізмом оберненої гетеро-Дільса-Альдера реакції, що у випадку із фураном та стиреном проходить через стадію [3,3] сігматропного перегрупування.

- вперше показано, що при перебігу реакції гетеро-Дільса-Альдера між 4,6,4',6'-тетрахлоро-азо-біс-1,3,5-триaziном та циклогексадієном утворюється продукт карболінійної структури.

- проведено аналіз результатів досліджень *in silico* та *in vitro* біологічної активності синтезованих речовин на антибактеріальну, протигрибкову,

антиоксидантну, тирозинпротеїназу, антитромбоцитарну та протипухлинну дії та встановлено сполуки з вираженою активністю.

Обґрунтованість та вірогідність наукових результатів

Представлені в дисертаційній роботі ідеї, рішення та висновки підтверджуються експериментальними результатами, достовірність яких забезпечено використанням сучасних методів досліджень – тонкошарова та колонкова хроматографії, елементний аналіз, спектральні методи (УФ-, ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, а саме ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР та NOESY-спектри, мас- і хроматомас-спектрометрії), рентгеноструктурний аналіз, квантово-хімічні розрахунки.

Не викликають сумніву результати віртуального *in silico* та експериментального *in vitro* біологічного скринінгу, що проведені у спеціалізованих наукових лабораторіях.

Практична цінність результатів дослідження

Рецензована дисертаційна робота окрім теоретичної цінності має ряд цікавих практичних моментів. Наведений у роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу гетероциклічних похідних хінонів, хіноксалінів та триазинів. Розроблена стратегія та зручні препаративні методики одержання похідних хінонів та хіноксалінів з різними фрагментами, що дало можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних сполук. Експериментальними дослідженнями біологічної активності виявлено низку перспективних з точки зору практичного використання нових сполук, які проявляють антимікробну, антитромботичну та протипухлинну активності, впливають на параметри гомеостазу, що прогнозувалися віртуальним скринінгом. Отримані продукти можуть бути використані, як протимікробні та антитромботичні субстанції для отримання нових лікарських засобів.

Зауваження та загальна оцінка роботи

З метою формування загальної оцінки роботи варто відзначити актуальність досліджуваної проблеми, наукову новизну роботи, достовірність і практичне значення одержаних результатів, висновків дисертації та особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота Половковича С.В. не містить принципових недоліків в плані змісту, структури та форми подачі матеріалу. Проте при детальному ознайомленні з нею можна сформулювати низку побажань та зауважень :

1. Дисертація не виправдано великого об'єму. Так, літературний огляд (глава - 1) складається з 56 сторінок. Крім того на початку другої і третьої глав, а також в середині третьої глави приводяться ще 26 сторінок літературних даних - в цілому 82 сторінки.

2. Обраний автором стиль подачі аналізу попередніх досліджень на початку кожного розділу є складним для аналізу, оскільки важко зрозуміти читачу де закінчується літературний пошук і починається опис результатів власних досліджень.

3. Недоцільно наводити детальний опис результатів спектральних досліджень та методи їх комп'ютерного моделювання у кожному розділі роботи окремо, оскільки підхід до виконання даних досліджень залишається однаковим і достатньо навести його одноразово.

4. Для нових продуктів спектри ЯМР в основному змісті дисертаційної роботи наведені без обговорення (рис. 2.4, 2.9, 2.10, 2.17, 2.18, 3.4). За текстом дисертаційної роботи на ці рисунки взагалі відсутні посилання. А в літературному огляді чомусь описується доказ структури продуктів, що розглядаються, з докладним описом спектральних даних (с. 57-58, 68-69 тощо). Для літературного огляді ці відомості недоцільні.

5. Автор виділяє у окремий підрозділ (1.8) отримання четвертинних амонієвих солей хінонів, але інші підрозділи цього порядку відсутні.

6. Автор наводить у роботі (підрозділ 2.2) твердження, що додавання до

реакційної суміші триетиламіну та проведення реакції за більш жорстких умов скеровує взаємодію за атомом Карбону карбонільної групи та дозволяє отримати з більшим виходом семіхіноїдні системи. Як автор пояснює таку направленість реакції? Оскільки у роботі детально не описано пояснення такого шляху перетворення.

7. У роботі автор висуває припущення про особливість проходження дегідрогенування у випадку дослідження перетворень 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону з утворенням нестійкого гідрохіноїдного продукту (підрозділ 2.4.1. стор. 112-113), що здатен окислятися на повітрі. У подальшому у Розділі 3 (підрозділ 3.3 стор. 156-162) автор досліджує перетворення за участю 5-заміщених 1,4-нафтохінонів та 2,3-диметилбутадієну і припускає, що дегідрогенування відбувається через окиснювальну дію 1,4-нафтохінону у випадку його надлишку. Логічно виникає запитання чи прослідковується залежність та чи однакова природа процесу дегідрогенування у обох описаних випадках?

8. Для більш надійного доказу структури отриманих регіоізомерів реакцій циклоприєднання не зайвим було окрім дослідження та співставлення реальних та розрахункових спектрів ^1H ЯМР провести експерименти із використанням ^{13}C ЯМР, двовимірної гомо- та гетероядерної спектроскопії.

9. Відсутні висновки за літературним оглядом і постановою задач дослідження. Складається враження, що дисертаційна робота зроблена наспіх, бо має велику кількість граматичних і стилістичних помилок, описок. Варто відмітити тільки їх невелику частину: у списку літератури відсутні посилання [39], [40], [41], [140], [324]; посилання [144] на стор. 187 не вірне; посилання [299] та [305] однакові; на стор. 164 наведено, що принцип Пірсона (теорія ЖМКО) вперше запропоновано у 1986 році, а це було значно раніше; на стор. 216, 220 та 221 одна і таж сама сполука називається по різному; невиправдана увага приділена програмі PASS.

Зазначені зауваження суттєво не впливають на високу позитивну оцінку роботи в цілому, яка є вагомим та актуальним дослідженням, виконаним у повній відповідності до вимог МОН України. Автор дисертації Половкович С.В. є висококваліфікованим фахівцем і заслуговує присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри технології органічних
речовин та фармацевтичних препаратів,
ДВНЗ «Український державний
хіміко-технологічний університет»,
доктор хімічних наук, професор

 **О.В. Харченко**

Високий секретар

Високий секретар  *O.P. Ormisa*