

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Сабадах Оксани Петрівни «Синтез, властивості та біологічна активність триазенів 9,10-антрацендіону і його похідних», подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Дисертаційна робота Сабадах О. П. присвячена створенню ефективних методів синтезу, дослідженню будови, хімічних властивостей та біологічної активності триазенів - похідних 9,10-антрацендіону

Хімія 9,10-антрацендіону та його похідних є важливим розділом органічної хімії. На основі похідних 9,10-антрацендіону одержано ряд лікарських препаратів широкого спектру застосування, зокрема, протипухлинних, а також з антималярійною, антимікробною та антивірусною дією. На основі антрахінону також одержують ряд флуоресцентних барвників для біологічних досліджень. З іншої сторони, триазени, хімія яких інтенсивно розвивається, за своїми хімічними властивостями є аналогами солей діазонію і вступають у різноманітні реакції як із збереження азо-групи, так і її заміщенням. Незважаючи на те, що пік інтенсивності досліджень триазенових похідних антрахінону припадає на 80-90-ті роки ХХ століття, в останні роки знову спостерігається відродження інтересу до цих сполук і появилось ряд нових публікацій, присвячених цій тематиці. Синтез сполук, які крім антрахінонового фрагменту містять інші фармакофорні блоки, зокрема фрагменти різноманітних гетероциклів, дозволяє сподіватись на створення на основі антрахінону нових біологічно активних сполук. Саме тому створення ефективних методів одержання нових типів функціонально заміщених триазенів – похідних антрахінону як платформ для синтезу нових ефективних біологічно активних препаратів, є актуальною науковою проблемою.

Дисертаційна робота Сабадах О. П. виконана у руслі наукової тематики, що розвиваються у ВНДЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» Міністерства освіти та науки України. Зокрема, вона є складовою тем «Розробка науково-теоретичних основ синтезу нових нітрогеновмісних похідних 9,10-антрахінону, як потенційних біологічно-активних сполук та барвників» (№ держреєстрації 0109U001420) та «Синтез новітніх біологічно-активних сполук на основі нітрогеновмісних гетеросистем та триазенів антрахінонового ряду» (№ держреєстрації 0113U006314).

Найважливішими досягненнями Сабадах О. П. , що складають *наукову новизну* роботи, є наступне.

1). Автором створено ефективний метод синтезу триазенів - похідних 9,10-антрацендіону за реакцією N-азосполученням солей антрахінондіазонію з аліфатичними, ароматичними та гетероциклічними амінами; встановлено вплив природи аміну, аніону солі діазонію, розчинника та рН середовища на перебіг реакції.

Зроблено висновок, що при проведенні реакції у водному середовищі доцільно використовувати діазоній сульфат, при застосуванні якого одержано найкращі результати. Запропоновано пояснення цього факту впливом кращої розчинності сульфату у порівнянні з іншими солями.

2). Досліджено кінетику реакції антрахінонілдіазоній сульфату з діетиламіном та визначено константи швидкості цієї реакції при різних співвідношеннях реагентів. Проаналізовано вплив співвідношення амін : сіль діазонію на перебіг реакції N-азосполучення під час синтезу триазенів антрахінонового ряду; Встановлено, що використання великого надлишку аміну у реакції є недоцільним, оскільки він сприяє розкладу діазосполуки.

3). Досліджено взаємодію триазенів з C-H кислотами різної природи і показано, що основним напрямком цієї реакції є заміщення аміногрупи триазенового фрагменту на залишок C-H кислоти. Це дозволило запропонувати новий метод одержання антрахінонгідразонів шляхом взаємодії триазенантрахінонів з метиленактивними сполуками.

4). Встановлено, що вільні амінокислоти, на відміну від їх естерів, не вступають у реакцію N-азосполучення з солями антрахінондіазонію з утворенням триазену. Цей факт пояснено низькою нуклеофільністю аміногрупи, яка існує у виді йону амонію у вільній амінокислоті.

5). Показано, що взаємодія пара-бензенсульфаміду з діазотованою бромаміновою кислотою та її естером відбувається за двома різними напрямками. У результаті реакції діазотованої вільної кислоти з пара-бензенсульфамідом відбувається нуклеофільне заміщення атому бром у молекулі кислоти аміногрупою сульфаміду, а при взаємодії з естером кислоти основним напрямком реакції є N-азосполучення идом з утворенням триазену.

6). За методом Дока-Фрідмана, на основі антрахінондіазоній тетрафлуороборату синтезовано нові антрахіноновмісні фосфонові кислоти та похідні. Досліджено закономірності перебігу цієї реакції.

7). За результатами віртуального докінгу показана достатня спорідненість антрахінонового фрагменту до фрагментів ДНК d(CGTAGG), що дозволяє допустити апоптозний механізм протипухлинної дії сполук цього ряду. Досліджено біологічну активність синтезованих сполук і зроблено висновки про вплив природи замісника біля аміногрупи триазенового фрагменту на біологічну активність синтезованих похідних.

Практичне значення дисертаційної роботи Сабадах О. П. полягає у створенні препаративно зручних синтетичних підходів та методик одержання антрахінонілзаміщених триазенів і їх застосуванні як зручної платформи для одержання різноманітних гетероциклічних похідних антрахінону – потенційних сполук з високою біологічною активністю. Серед синтезованих триазенів та сполук, одержаних на їх основі, методами біоскринінгу виявлено ряд речовин з вираженою біологічною активністю. Так Національним інститутом раку (США) встановлена

висока протипухлинна активність 1-{N'-[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден]гідразино}антрахінону проти го раку легенів та товстої кишки. Ряд синтезованих триазенів, що містять фрагменти бензоатної та бензенсульфонової кислот, проявляють високу протитуберкульозну дію щодо мікобактерій.

Основні результати дисертаційної роботи Сабадах О. П. опубліковані у 23 наукових працях, з яких 7 статей у наукових фахових виданнях України, 2 статті – у наукових періодичних виданнях інших держав, 14 тезах доповідей на конференціях, з яких 4 міжнародні, одержано 1 патент України.

Дисертаційна робота Сабадах О. П. складається з анотації, вступу, 4-х розділів, висновків і додатків. Робота містить 10 таблиць, 9 схем та 1 рисунок. Загальний обсяг дисертації складає 205 сторінок.

Вступ містить всі необхідні складові частини і повністю відповідає існуючим вимогам.

У першому розділі дисертації (огляд літератури) критично проаналізовано літературні дані, що стосуються основних методів одержання триазеновмісних похідних 9,10-антрацендіону та розглянуто їхні хімічні властивості та основні види біологічної активності. Огляд літератури охоплює період з 1862 до 2017 р і містить 337 цитувань наукових статей та патентів. На підставі огляду літератури виявлено недосліджені ділянки у хімії триазенів і обґрунтовано основний напрямок дисертаційного дослідження. Таким чином, як видно з аналізу літературних джерел, існує певна проблема в розробці нових і вдосконаленні відомих методів синтезу триазенів 9,10-антрахінону. Автор вказує, що серед похідних антрахінону є багато сполук з різноманітною високою біологічною активністю, які впроваджено у лікарську практику. Однак даних про біологічні дослідження триазенантрахінонів у літературі не знайдено, хоча ці речовини викликають значний інтерес як потенційні біологічно активні сполуки. Виходячи з цього автор формулює мету та основні завдання дисертаційної роботи.

У другому розділі обговорюються результати власних експериментальних досліджень дисертанта, метою яких було розроблення методів синтезу триазенових похідних 9,10-антрацендіонового ряду. Як вихідні сполуки для одержання триазенів автор використовувала солі антрахінондіазонію. Тому, у першу чергу, автором було ретельно досліджено різні варіанти діазотування аміноантрахінону: розчином нітрозилсульфатної кислоти у концентрованій сульфатній кислоті, у водному розчині нітриту натрію у концентрованій хлоридній кислоті, а також при дії нітрозилхлориду або натрію нітриту на дисперсію субстрату у льодяній оцтовій або сульфатній кислоті після попереднього його переосадження. У результаті цих досліджень автор робить висновок, що наведені методики не дозволяють одержати чисті солі діазонію з прийнятними виходами. Тому Сабадах О.П. запропонувала нову методику діазотування аміноантрахінону у суміші апротонного та протонного розчинників при

зворотному порядку додавання реагентів. Це дозволило одержати солі антрахіноїлдіазонію з прийнятним виходом, які можна було використовувати у подальших реакціях без додаткової очистки.

З метою одержання триазенів з антрахіноновим фрагментом досліджено реакцію N-азосполучення різних солей (сульфату, борфториду та тетрахлоркупрату) антрахінондіазонію з амінами різної природи. Встановлено, що найкращі результати одержуються при використанні сульфату. Дисертантка пояснює це кращою розчинністю сульфату у воді у порівнянні з іншими солями. Авторка також констатує факт, що середовище, у якому проводять азосполучення, суттєво впливає на склад продуктів реакції.

Для збільшення швидкості реакції запропоновано проводити азосполучення у середовищі апротонного розчинника (диметилдформаїду) та використати як субстрат діазоній тетрафлуороборати. Також встановлено, що природа аміну, зокрема основність аміногрупи, суттєво впливає на вихід та чистоту цільових триазенів. Для пояснення цього факту було проведено дослідження модельної реакції 9,10-антрацендіон діазоній сульфату з діетиламіном при різному співвідношенні реагентів при фіксованому значенні рН середовища. У результаті досліджень зроблено висновок, що діетиламін може безпосередньо впливати на розклад солі діазонію, або каталізувати розклад утвореного триазену.

Досліджено реакцію солей антрахінондіазонію з амінокислотами та їх естерами, однак успіху у цьому випадку досягти не вдалось. Опис цього експерименту у дисертації відсутній.

У кінці розділу наведено методики проведення експериментів (методики синтезу речовин, описаних у розділі та їх характеристики, а також дані ІЧ та ЯМР спектрів, що однозначно підтверджують будову синтезованих речовин).

У *третьому розділі* висвітлено результати досліджень із синтезу потенційно біологічно активних речовин - похідних 9,10-антрацендіону. Для цього як вихідні сполуки використано синтезовані триазени а також солі діазонію - похідні заміщених у ядрі антрахінонів.

Досліджено реакції антрахінонтриазенів з С-Н кислотами. Встановлено, що взаємодія відбувається із заміщенням амінного фрагменту на залишок С-Н кислоти. У ролі С-Н кислот використано малоновий естер, малондинітрил та ряд гетероциклічних сполук (фуранон 5-хлоро-2,3-дигідроіндол-2-оном та тiazолідинон), запропоновано імовірний механізм цього процесу.

У кінці розділу також наведено методики проведення синтезу речовин, описаних у розділі, та їх характеристики, а також дані ІЧ та ЯМР спектрів, що однозначно підтверджують будову синтезованих речовин.

У *четвертому розділі* з метою визначення шляхів практичного застосування отриманих у роботі сполук наведено результати віртуального та експериментального дослідження їх біологічної активності.

Експериментальне тестування біологічної дії одержаних триазенів та інших синтезованих похідних 9.10-антрацендіону показало, що найбільшим біологічним потенціалом володіють тiazолідинонові похідні антрахінону та бромамінової кислоти. Серед синтезованих сполук виявлено речовини з протираковою та протитуберкульозною дією. Деякі триазени проявляють високу фунгібактерицидну активність.

Висновки до роботи викладені послідовно і логічно, що дозволяє прослідкувати виконаний обсяг роботи і одночасно конкретизувати одержані результати. Загалом, ознайомлення з дисертаційною роботою свідчить про те, що предмет і об'єкти дослідження виявились доволі складними. Однак дисертант справився з поставленими завданнями. Робота містить всі необхідні елементи дисертаційної кваліфікаційної роботи. Дисертація добре оформлена, написана доброю мовою, практично не містить граматичних помилок. У роботі наведено весь необхідний ілюстраційний матеріал, що покращує сприйняття цієї достатньо складної дисертації. Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.

Незважаючи на те, що рецензована робота виконана на високому науковому рівні і заслуговує на позитивну оцінку, вона не позбавлена деяких недоліків.

Є певні зауваження до роботи, які мають загальний характер.

1. Стосовно структури дисертації. Авторка наводить методики експериментів після кожного розділу дисертації. Такий підхід має право на існування, але у тільки у випадку, коли ці методики використовувались для експериментів, описаних тільки у даному розділі. Якщо методики, наведені у одному розділі, використовувались для проведення експериментів, описаних у інших розділах, наприклад, методики отримання ІЧ та ЯМР спектрів, деякі методики синтезу сполук, це викликає певні незручності.
2. У дисертації, метою якої є синтез триазеновмісних похідних антрахінону, та пошук серед них ефективних і малотоксичних речовин з біологічною активністю, спочатку (розділи 2 та 3) описано синтез ряду цільових сполук, а потім проводиться віртуальний скринінг на їх біологічну активність. На мій погляд, доцільніше було б спочатку провести віртуальний скринінг запропонованих структур речовин, виявити серед них найперспективніші і після цього здійснити їх цілеспрямований синтез.

Також є певні зауваження до окремих розділів дисертації.

1. У розділі 1 (огляд літератури) глибоко проаналізовано праці, що опубліковані у 80-90-х роках минулого століття, однак практично не приділено уваги аналізу робіт Булгакової, Горностаєва Л. М, та інш., виконаних у 21 столітті, про які авторка тільки бігло згадує.
2. У розділі 2.2 при описі результатів, одержаних при дослідженні N-азосполучення різних солей антрахіноїлдіазонію (сульфат, тетрафлуороборат та тетрахлоркупрат), автор стверджує, що найкращі результати одержано при застосуванні сульфату і

пояснює це його кращою розчинністю у водній системі. Однак у подальшому для одержання триазенів використано антрахіноїлдіазоній тетрафлуороборат. Автор детальніше не коментує цього факту.

3. У розділі 2.3 при описі методики проведення кінетичних досліджень автор вказує, що дослідження проводили за кімнатної температури з використанням 0,1 н буферних розчинів на основі гідро- і дигідрофосфатів натрію, натрій тетраборату, хлоридної кислоти і натрій гідроксиду. Але значення рН вказаних буферних систем змінюється у широких межах у залежності від співвідношення компонентів. Тому у описі експерименту необхідно було вказати рН реакційної суміші. Крім цього, значення рН необхідно було контролювати впродовж експерименту, оскільки використання великого надлишку аміну, який є основою, може призвести до вичерпування ємності буферної суміші. При проведенні серій кінетичних експериментів також необхідно точно контролювати температуру реакційної суміші. Кімнатна температура може змінюватися навіть впродовж одного дня, не кажучи вже про проміжок часу, впродовж якого проводилась серія кінетичних експериментів.
4. Незважаючи на те, що робота в цілому написана доброю науковою мовою у тексті іноді зустрічаються граматичні та стилістичні помилки і описки. Наприклад, на с.36 вжито «сульфату діазонію не є... стійким», треба «сульфат...» Там же дубльовано слово «стабільність»; на с. 42, абзац 2 в у виразі «як правило цього» пропущено слово «для» (для цього); там же, абзац 4, вжито термін «триазини» замість «триазени»; на с. 57 вжито «смуг», треба «смуги».
5. У авторефераті на схемах реакцій було б бажано вказати виходи сполук, що полегшило б сприйняття тексту.

Наведені зауваження є незначними, не впливають на основні результати і висновки роботи і не применшують її наукового рівня.

Основні положення і висновки дисертації достатньо аргументовані і обґрунтовані. Їхня достовірність підтверджена експериментальними даними, які одержано із застосуванням сучасних хімічних та фізико-хімічних методів. Склад і будову сполук, синтезованих вперше, ретельно підтверджено спектральними методами, елементним аналізом, а у випадках, коли це було необхідно, і рентгеноструктурними дослідженнями. Висновки не суперечать сучасним теоретичним положенням органічної хімії.

Таким чином, актуальність проблеми, великий обсяг виконаних досліджень та їх наукова новизна, методичний рівень, наукове і практичне значення одержаних результатів, які мають як теоретичне, так і практичне значення, дають право стверджувати, що дана робота відповідає вимогам МОН України, які ставляться до робіт на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук, зокрема п.п. 9,11,12 положення про “Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, а її автор - **Сабадах Оксана Петрівна**

присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент доктор хімічних наук,
доцент кафедри органічної хімії
Національного університету
«Львівська політехніка»

О.І. Гевусь

*Підпис д.х.н., доц. Гевуся О.І. засвідчую
Вчений секретар Національного університету
"Львівська політехніка "*



Р.Б. Брилинський