

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**Попової Антоніні Валеріївни**

"Синтез та властивості аналогів природних ауронів",

поданої до спеціалізованої Вченої ради Д 26.220.01

в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П.Кухаря НАН України

на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

за спеціальністю 02.00.10 - біоорганічна хімія

Дисертаційна робота Антоніни Валеріївни Попової присвячена розробці препаративних методів синтезу ауронів, а також пошуку шляхів їх модифікації з метою одержання біоактивних сполук. Природні аурони, які належать до класу флавоноїдів, та їх синтетичні аналоги виявляють широкий спектр біологічної активності і мають високий потенціал для терапії багатьох захворювань. Але широкомасштабне та всебічне вивчення фармакологічних властивостей таких сполук неможливе із-за відсутності ефективних методів їх одержання. Тому поставлені в даній дисертаційній роботі завдання по розробці препаративних методів синтезу та модифікації ауронів є дуже важливими і актуальними.

Робота виконувалась у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероцикліческих основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України в рамках наукової тематики "Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей і механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук" (тема ЦНП 9.1- 12, № держреєстрації 0112U002657).

Дисертаційна робота викладена на 194 сторінках і має усі необхідні розділи: вступ, огляд наукової літератури, чотири розділи з описом власних експериментальних досліджень, висновки та перелік цитованої літератури.

Літературний огляд (розділ 1) складається з двох частин, що обумовлено темою дисертації. В першій частині розглянуті існуючі методи синтезу ауронів, з яких основними є циклізація халконів або арилзаміщених алкінів

та конденсація ароматичних альдегідів з 1-бензофуран-3-онами в умовах лужного або кислотного каталізу. Друга частина огляду присвячена опису основних хімічних властивостей ауронів, використовуючи які можна вводити в молекулу фармакофорні групи та фрагменти.

Огляд охоплює літературу до кінця 2017 р., він достатньо повний (спісок посилань містить 174 назви) і свідчить про хороше знайомство дисертанта з областью дослідження. Водночас, зі змісту цього огляду випливає, що все ще існує потреба в розробці препаративних методів синтезу ауронів, причому як регіоспецифічних, так і універсальних - для створення бібліотек сполук.

**Другий розділ** дисертаційної роботи присвячений пошуку ефективних шляхів синтезу природних ауронів та їх аналогів. Авторка провела велику експериментальну роботу, опробувала різні синтетичні підходи для одержання бензофуранонів та ауронів, показала залежність умов проведення альдольної конденсації від наявності в молекулах реагентів гідроксильних та карбоксильних груп. Важливим досягненням дисерантки стала розробка препаративних методик синтезу та одержання з їх використанням 33 базових ауронів. Серед них є природні сполуки, а також недоступні раніше 2'- та 4'-карбоксиаурони.

**В третьому розділі** наведені результати дослідження хімічних властивостей ауронів. В першу чергу вивчалися реакції, що дозволяють вводити в структуру молекули фармакофорні фрагменти: аміногрупи, етерні та естерні угрупування. В цьому плані зрозуміла велика увага дисерантки до основ Манніха 6-гідроксиауронів, які вже проявили різнопланову біологічну активність. Крім того, такі сполуки можуть слугувати зручними синтонами для подальшої функціоналізації ауронів.

Авторкою проведені всебічні дослідження реакції амінометилювання одержаних ауронів різноманітними реагентами. Показано, що у випадку вторинних амінів кращі результати досягаються при використанні відповідних аміналей. Для 6-гідроксиауронів авторкою знайдені умови

регіоспецифічного моноамінометилювання (в 7 положення) та діамінометилювання (в 5 та 7 положення) із утворенням відповідних основ Манніха. У випадку первинних амінів реакції краще проходять в класичних умовах з використанням надлишку параформу замість формальдегіду. Відбувається регіоселективне монозаміщення в 7 положення, але воно супроводжується циклізацією і приводить до похідних 8,9-дигідро-7Н-фуро[2,3][1,3]бензоксазин-3-ону.

Здобувачкою показано, що похідні 7-диметиламінометил-6-гідроксиауронів є дуже зручними синтонами для подальшої функціоналізації даних сполук. При кип'ятінні в діоксані з невеликим надлишком первинних або вторинних амінів легко відбувається переамінування з утворенням відповідних основ Манніха. Кип'ятіння в оцтовому ангідриді приводить до заміни амінного фрагменту на ацетильну групу, яку після гідролізу можна перевести в етерну.

Та найцікавішою, на наш погляд, виявилась реакція основ Манніха ауронів із енамінами, які в даному випадку виступають як діенофіли. Якщо подвійний зв'язок енаміну знаходиться в циклі, то утворюються похідні нових полігетероциклічних систем на основі бензофуранового ядра. Такі сполуки представляють значний інтерес з точки зору їх фармакологічних властивостей.

Також було показано, що 7-метоксиметил-6-гідроксиаурони можуть використовуватися як алкілюючі реагенти для модифікації деяких нітрогеновмісних гетероциклів.

Використовуючі розроблені методи, здобувачкою синтезовано більше 100 похідних ауронів із фармакофорними групами. Частина з них вже пройшла біологічні випробування, результати яких представлені в четвертому розділі дисертації. Серед них були знайдені сполуки, здатні ефективно інгібувати ріст ракових клітин.

В експериментальній частині (**розділ п'ятий**) приводиться детальний опис розроблених авторкою методів синтезу. Для всіх нових сполук

подається повна назва, вихід та основні фізико-хімічні характеристики (т.п.л., спектри  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР, мас-спектри, при необхідності - ІЧ-спектри), які повністю підтверджують їх структуру. Крім того, для кожної сполуки авторка приводить в тексті структурну формулу, що значно полегшує аналіз спектральних даних.

**Висновки** роботи чітко сформульовані, обґрунтовані та відображають основні результати, отримані дисертанткою. Вважаю, що мета дослідження, чітко сформульована авторкою у вступі, була успішно досягнута.

**Список використаних джерел** містить 224 посилання (в тому числі 5 робіт дисертантки), він форматований однорідно та відповідно до вимог.

Дисертація та автoreферат написані гарною мовою, оформлені акуратно та відповідно до "Вимог до оформлення дисертацій" (Наказ №40 МОН України від 12.01.2017 р.). Матеріал викладено логічно і послідовно. Автoreферат повністю відображає зміст самої дисертації та висвітлює її основні положення.

Результати дисертаційної роботи повністю відображені в наукових виданнях та апробовані на вітчизняних і міжнародних наукових конференціях. За матеріалами роботи опубліковано 5 статей у фахових журналах та тези 12 доповідей.

Рецензована робота позбавлена суттєвих недоліків, хоча деякі зауваження слід відзначити:

- на схемі 2.2 (стор. 58) в формулах сполук 2.3 та 2.4 не позначене положення замісника  $\text{R}^4$ . В той же час, замісник  $\text{R}^1$  можна було не вказувати, тому що для всіх продуктів  $\text{R}^1 = \text{H}$ .
- на схемі 2.4 (стор. 61) в умовах реакції (c) замість 2-( $\text{CH}_3\text{OOC}$ ) зазначено 4-( $\text{CH}_3\text{OOC}$ ).
- на стор. 70 сказано, що сполуки 3.11 та 3.12 (схема 3.3) розділяли методом колонкової хроматографії, але в експериментальній частині не приведено умов розділення та значень  $R_f$ .
- на стор. 86 слід було дати посилання на методи одержання енамінів.

- в тексті роботи неправильно вказано номери сполук, приведених на схемі 3.14. На стор. 87 в другому абзаці написано **3.33а-с** замість **3.32а-с**, в третьому абзаці - **3.32а,б** замість **3.33а,б**, а в експериментальній частині (стор.153-154) для сполук **3.33** вказано номери **3.31**.

- в експериментальній частині роботи назви ряду сполук на початку речення починаються з маленької літери (стор. 102, 107, 108, 123-131, 148-152, 154-165).

Наведені недоліки не принципові, носять переважно технічний характер і жодним чином не знижують загального високого рівня дисертації.

Виходячи з цього, вважаю, що дисертаційна робота "Синтез та властивості аналогів природних ауронів" є завершеною науковою працею на актуальну тему, виконана на високому експериментальному рівні, результати роботи теоретично обґрунтовані та мають практичне значення як для органічної, так і для біоорганічної хімії.

За актуальністю теми, обсягом виконаного дослідження, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів робота повністю відповідає вимогам пп. 9, 11, 12, 13 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого КМУ №567 від 24.07.2013 (зі змінами згідно з Постановами КМУ №656 від 19.08.2015 та №1159 від 30.12.2015), а її авторка

- **Попова Антоніна Валеріївна** - заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 - біоорганічна хімія.

Старший науковий співробітник відділу хімії фосфоранів  
Інституту органічної хімії НАН України,  
кандидат хімічних наук



О.А.Єсипенко

