

### Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу Думанської Юлії Андріївни "Синтез, хімічні та біологічні властивості конденсованих гетероциклічних похідних хінонів", подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Дисертаційна робота Думанської Юлії Андріївни присвячена розробці шляхів синтезу нових карбо- та гетероциклічних похідних на основі похідних 1,4-нафтохінону, вивченню їх фізико-хімічних властивостей та пошук серед них ефективних біологічно активних сполук.

Синтез нових карбо- та гетероциклічних систем на основі 1,4-нафтохінонів та подальша їх модифікація є перспективним шляхом пошуку потенційних біологічно активних речовин, оскільки добре відомо, що значна кількість похідних 1,4-нафтохінонів проявляє широкий спектр біологічної активності. Особливо актуальним є синтез три- і тетрациклічних конденсованих карбо- та гетеросистем планарної будови на основі 1,4-нафтохінону, оскільки відомі сполуки такого типу що є ефективними протипухлинними агентами. Так, на даний час хіноїдні сполуки становлять великий клас протипухлинних засобів, багато представників якого знаходяться на різних стадіях клінічного і доклінічного дослідження. Різноманітні природні хінони з системою ароматичних та гетероциклічних кілець були знайдені і виділені з природної сировини: мікроорганізмів, грибів, вищих рослин і тварин. Це вагомий клас сполук які діють як потужні антибіотики, протипухлинні, протигрибкові та протимікробні засоби. В останні роки у науковому співтоваристві добре помітна нова хвиля зацікавленості класом хіноїдних сполук. Завдяки своїм унікальним властивостям хіноїдні сполуки знайшли широке застосування в різних галузях науки і техніки. Широкий спектр біологічної активності природних похідних хінонів змушує розробляти нові методи синтезу вищевказаних систем та їх синтетичних аналогів.

Постійне зростання наукового інтересу до похідних 1,4-нафтохінону викликано їх високою реакційною здатністю і можливістю синтезу на їх основі нових різноманітних сполук з широким спектром біологічної активності. Відомо, що похідні 1,4-хінонів належать до ефективних дієнофілів в реакції Дільса-Альдера. Оскільки подвійний зв'язок між  $C^2$ - $C^3$  атомами Карбону є електронодефіцитним, що дозволяє проводити реакції [4+2]-циклоприсднання.

Обрана здобувачем за основу досліджень та у якості інструменту для синтезу нових циклічних сполук - реакція циклоприсднання Дільса-Альдера є найбільш відомою реакцією, що широко застосовується для побудови

шестичленних кілець. З потенціалом формування карбон-карбон, карбон-гетероатом і гетероатом-гетероатом зв'язків, ця реакція є різностороннім синтетичним інструментом для побудови простих і складних молекул.

**Актуальність** даної дисертаційної роботи не викликає жодних сумнівів, адже з врахуванням вищесказаного, синтез нових біологічно активних сполук і дослідження взаємозв'язку їх будови, реакційної здатності та біологічної дії, є одним із пріоритетних завдань сучасної синтетичної органічної хімії.

**Наукова новизна одержаних результатів.** При проведенні досліджень було вперше:

- запропоновано та досліджено нові підходи до синтезу полікарбо- та гетероциклічних похідних хінонів;
- взаємодією 2,3-диметилбутадієну та 1-ацетоксн-1,3-бутадієну із 5-заміщеними 1,4-нафтохінонами отримано ряд нових полікарбоциклічних сполук;
- встановлено можливість перебігу реакції внутрішньомолекулярного окиснення отриманих полікарбоциклічних похідних;
- взаємодією наступних гетеродієнів 2-бутеналь-N,N-диметилгідразону, 1-метил-III-піридин-2-ону та 5-арилметиліден-4-гіоксотіазол-2-ону із рядом 5-R-1,4-нафтохінонів отримано нові полігетероциклічні сполуки;
- встановлено закономірності перебігу та регіоспрямованість реакцій Дільса-Альдера 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-ацетоксн-1,3-бутадієном, 2-бутеналь-N,N-диметилгідразоном, 1-метил-III-піридин-2-оном та 5-арилметиліден-4-гіоксотіазол-2-оном;
- досліджено біологічну активність нових похідних хінонів *in vitro*.

**Практичним доробком** дисертаційної роботи можна вважати її внесок у розвиток органічної хімії. Наведений у роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу гетероциклічних похідних 1,4-хінонів. Розроблено зручні і препаративно прості методики одержання гетероциклічних похідних 1,4-хінонів з різними фрагментами, що дає можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних сполук. Експериментальним біологічним скринінгом виявлено низку перспективних, з точки зору практичного застосування, нових біологічно активних сполук, які проявляють антимікробну та протиракову активності, що прогнозувалися віртуальним скринінгом за програмою PASS.

Тема дисертаційної роботи відповідає науковому напрямку кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології і є частиною

фундаментальних досліджень кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» та науково-дослідних тем: «Розробка основ технологій одержання та застосування нових сульфуро- і нітрогеновмісних гетероциклічних сполук» (№ держреєстрації 011U(001214), «Розробка теоретичних основ синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних сполук – потенційних субстанцій різної біологічної дії» (№ держреєстрації 0113U003187), грант Президента для підтримки молодих вчених Ф/49-2013.

Дисертаційна робота побудована традиційно для робіт з органічної хімії та складається із вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 145 сторінках (без списку літератури), містить 13 таблиць та 20 рисунків. Список використаних джерел нараховує 138 посилань.

У **вступі** сформульовано актуальність теми, мету і завдання, наукову новизну і практичне значення роботи.

У **першому розділі** дисертації наведено літературний огляд, котрий присвячений огляду відомих методів синтезу, перетворення та біологічним властивостям карбо- та гетероциклічних похідних хінону.

У **другому розділі** дисертації описано вперше синтезовані нові карбо- та гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону. Зокрема на основі 2,3-диметилбутадієну та 1-ацетоксен-1,3-бутадієну із рядом 5-заміщених 1,4-нафтохінонів отримано ряд нових полікарбоциклічних сполук: на основі 2-бутеналь-N,N-диметилгідрозону, 1-метил-1H-піридин-2-ону та 5-арилметиліден-4-тіоксотіазол-2-ону із рядом 5-R-1,4-нафтохінонів, отримано ряд нових полігетероциклічних сполук. Встановлено закономірності перебігу та регіоспрямованість реакцій Дільса-Альдера 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-ацетоксен-1,3-бутадієном, 2-бутеналь-N,N-диметилгідрозоном, 1-метил-1H-піридин-2-оном та 5-арилметиліден-4-тіоксотіазол-2-оном.

**Третій розділ** дисертаційної роботи - експериментальна частина, у якій описано детальні методики синтезу одержаних у дисертаційній роботі нових карбо- та гетероциклічних систем на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів та наведено фізико-хімічні константи сполук, описані характеристики з використанням <sup>1</sup>H ЯМР- та ІЧ-спектрів, що підтверджує індивідуальність та структуру синтезованих речовин.

У **четвертому розділі** дисертації представлено результати пронозування біологічної активності синтезованих сполук за комп'ютерною програмою *P-ASS Online* та методом молекулярного докінугу, а також наведено експериментально отримані результати дослідження біологічної активності синтезованих

похідних 1,4-нафтохінону. Вказані методи дозволили оцінити перспективність синтезу та досліджень карбо- та гетероциклічних систем на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів.

Основні положення та результати дисертаційної роботи опубліковано у 15 наукових працях, з яких 7 статей у фахових виданнях (з них 3 статті в іноземних виданнях, що входять до науково-метричних баз), 8 – у матеріалах і тезах конференцій.

Автореферат як за структурою, так і за змістом повністю відповідає дисертаційній роботі.

Серед зауважень можна зазначити наступні:

1. В літературному огляді слід було детальніше зосередитись на розгляді механізмів описаних реакцій, а не простою констатацією факту їх перебігу;
2. При синтезі трикарбоциклічних похідних (Розділ 2, пункт 2.1) автор описує, що одержання продуктів деїдрогенування відбувається за рахунок дії на продукти 2.10, 2.12, 2.14, 2.16, 2.18 непрореагованої або надлишкової кількості нафтохінону. Чи розглядали Ви варіант внутрішньо-молекулярного переносу протонів з подальшим окисненням утвореної гідрохіноїдної системи?
3. Виходячи з стилю подання матеріалу, неоднозначно можна зрозуміти чи маємо ми право припустити, що використання значень індексів Фукуї для оцінки можливих продуктів реакції наведених у експериментах, є виправданим;
4. Цікавим виявився підхід, що був використаний для віднесення одержаних сполук до відповідних структур, аналізом розрахованих та експериментальних спектральних даних  $^{11}\text{B}$  ЯМР. Виникає питання наскільки об'єктивним є такий підхід?
5. В кінці Розділу 4 варто було б навести структури перспективних сполук з антибактеріальною, протигрибковою та протираковою активностями для кращого сприйняття результатів даного розділу;
6. В тексті і схемах дисертації деколи зустрічаються опіски та неточності.

Зауваження до автореферату:

1. На стор. 10, 11 невірна назва, а саме замість 2-метилпіридон потрібно N-метилпіридон-2.
2. Відсутні посилання на номери схем, на яких наведено рівняння реакцій. У такому випадку нумерація схем не має сенсу.

3. На стор. 10 наведено фразу "... в свою чергу сполуки 2.70, 2.71 характеризуються валентними коливаннями асоційованих ОН-груп...", але у відповідності до схеми 14, в сполуках 2.70, 2.71 ОН-групи відсутні, а є NH<sub>2</sub>-групи. Ймовірно, це є помилка в нумерації сполук.
4. На стор.11 наведено посилання на таблицю 2.11, але така таблиця в авторефераті відсутня.
5. В тексті автореферату присутня таблиця 5, але посилання на неї відсутні.

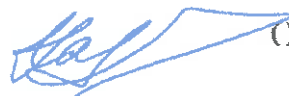
Наведені зауваження не є суттєвими і не впливають на позитивну оцінку роботи, а також на теоретичну та практичну значимість одержаних результатів.

В цілому дисертаційна робота створює враження чіткого за задумом, старанно виконаного дослідження. Матеріали дисертації є актуальними і вносять гідний вклад в хімію похідних 1,4-нафтохінону.

Вважаю, що дисертаційна робота **Думанської Юлії Андріївни** "Синтез, хімічні та біологічні властивості конденсованих гетероциклічних похідних хінонів" за широтою поставлених задач є завершеним, в рамках поставленого завдання, науковим дослідженням, виконана на належному науковому рівні і відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, визначених «Порядком присудження наукових ступенів» (пп. 9, 11, 12), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., а її автор **Думанська Юлія Андріївна** заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

#### **Офіційний опонент**

доктор хімічних наук, професор  
завідувач кафедри технології  
органічних речовин та фармацевтичних  
препаратів Державного вищого навчального  
закладу "Український державний  
хіміко-технологічний університет"

 О.В. Харченко

*Підпис О.В. Харченки засвідчую:*

Вчений секретар  
ДВНЗ "Український державний  
хіміко-технологічний університет"



 О.В.Ошїна