

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук,
професора Грнщука Богдана Дмитровича
на дисертацію Фігурки Оксани Михайлівни

“Синтез нових амінопохідних 1,4-нафтохінону та їх біологічна активність”, представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність теми дисертації. Відомо, що на основі 1,4-нафтохінону одержано велику кількість його похідних, які є біологічно активними речовинами з широким спектром дії. Більшість з них мають високу токсичність, що обмежує їх використання.

З поміж відомих синтетичних похідних 1,4-нафтохінону увагу дисертантки привернули його амінопохідні, оскільки вони характеризуються низькою токсичністю. Враховуючи особливу біологічну роль амінокислот та амінів, такі похідні 1,4-нафтохінону є потенційними біологічно активними сполуками з бактерицидними, фунгіцидними та антиоксидантними властивостями і могли би слугувати основами для створення нових лікарських засобів. Проведений аналіз взаємозв'язку властивостей різних кон'югованих ароматичних систем з їх структурою дозволив висунути гіпотезу, що присутність в структурі 1,4-нафтохінону фрагменту екранованого фенолу може суттєво понизити токсичність синтезованих сполук.

Метою опонованої дисертації є розробка методів і методик синтезу амінопохідних 1,4-нафтохінону, які б вирізнялись ефективними антимікробними і антиоксидантними властивостями та низькою токсичністю.

Дисертаційна робота тісно пов'язана з науково-дослідними темами кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології: «Розробка основ технологій одержання та застосування нових сульфуро- і нітрогеновмісних гетероциклічних сполук» (№ держреєстрації 0111U001214), «Розробка теоретичних основ синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних сполук – потенційних субстанцій різної біологічної дії» (№ держреєстрації 0113U003187).

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертаційній роботі притаманна незаперечна новизна, оскільки, розроблено нові методи та препаративні методики одержання похідних 1,4-нафтохінону з амінокислотними, лактамними, амідними, карбамідними, тіокарбамідними, карбазольними та ди-*трет*-бутилгідроксифенільними фрагментами в C² і C³ положеннях.

Конкретизуючи здобутки Фігурки О.М. в цьому напрямку, необхідно відзначити наступне:

- вивчена реакційна здатність атома карбону в положенні C³ деяких 2-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів в результаті чого розроблені методи синтезу нових амінопохідних 1,4-нафтохінону;

- розроблено новий зручний метод одержання 2-амінозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів, який полягає в активації амінокислот, як нуклеофільних реагентів, за допомогою диметилсульфоксиду;
- шляхом міжмолекулярної та внутрішньомолекулярної взаємодії хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону вдалось вперше одержати α - та γ -лактамі похідні;
- детально досліджено взаємодію 2-амінокислотозаміщеного-3-хлоро-1,4-нафтохінону з оксалілхлоридом, в результаті розроблено селективний метод синтезу хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону;
- вперше успішно реалізовані реакції нуклеофільного заміщення хлору в хлорангідрідах амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, за допомогою яких легко одержуються його амідні, карбамідні та тіокарбамідні похідні;
- доведено, що електрофільність атома карбону в положенні C^3 двозаміщених 3-хлоро-1,4 нафтохінонів визначає його реакційну здатність і залежить від електродонорних властивостей замісника у положенні C^2 хіноїдного циклу;
- встановлено, що 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінон енергійно взаємодіє з калієвими солями амінокислот в середовищі ДМФА з утворенням 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-амінокислотозаміщених-1,4-нафтохінонів.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень і висновків здобувача. Дисертаційна робота складається з вступу, літературного огляду, розділів власних досліджень з експериментальними частинами, висновків, додатків та списку використаних джерел.

Дисертаційна робота представлена на 199 сторінках друкованого тексту. Обсяг основного тексту – 175 сторінок, містить 39 таблиць, 18 рисунків, список використаних джерел, 4 додатки.

Огляд літературних джерел представлено в першому розділі роботи. Він складається з двох частин. В першій частині розглядаються похідні 1,4-нафтохінону природного походження, а в другій – синтетичного, а також характеризується їх біологічна активність. Аналіз літературних даних підтверджує доцільність синтезу нових амінопохідних 1,4-нафтохінону та дослідження їх біологічних властивостей, оскільки такі сполуки потенційно повинні мати низьку токсичність.

У другому розділі представлені результати квантово-хімічних розрахунків реакційної здатності вихідних сполук та прогнозування ймовірної біологічної активності нових амінопохідних 1,4-нафтохінону одержаних за допомогою PASS Online.

З метою визначення стратегії синтетичних перетворень за програмою Schrödinger вираховані електронні густини на граничних орбіталях (функція Фукуї) з визначенням електрофільності атома карбону в положенні C^3 молекул 2-заміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів.

У третьому розділі представлено шляхи отримання нових 2-N-R-3-хлоро-1,4-нафтохінонів, а також нові зручні методики синтезу амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону **1-3**, хлорангідридів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону **15-17** та лактамних похідних 1,4-нафтохінону **4,5**.

У четвертому розділі представлено методики синтезу 2-R-3-аміно-1,4-нафтохінонів. Для їх одержання як вихідні реагенти використовували 2-(2-оксопіролідиніл-1)-3-хлоро-1,4-нафтохінон (**4**); 2-(9H-карбазоліл-9)-3-хлоро-1,4-нафтохінон (**6**); 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-3-хлоро-1,4-нафтохінон (**7**).

У п'ятому розділі подаються результати дослідження біологічних властивостей нових амінопохідних 1,4-нафтохінону та можливі шляхи їх використання. Для цього детально досліджується їх антирадикальна, антиоксидантна, фунгібактерицидна і протимікробна активності та встановлюється рівень ембріотоксичної дії.

Розділи 3, 4 і 5 закінчуються експериментальними частинами, в яких подані методи синтезу нових амінопохідних 1,4-нафтохінону та методики дослідження їх біологічних властивостей.

Експериментальна частина дисертаційної роботи виконана на сучасному рівні з використанням наступних методів – органічний синтез, тонкошарова хроматографія, спектральний аналіз (ІЧ, УФ, ¹H ЯМР), елементний та комплексний термогравіметричний і диференційно-термічний аналізи, комп'ютерний та експериментальний біологічний скринінг.

Імпонує фахове та різнопланове використання дисертанткою фізико-хімічних методів і хімічних перетворень, що дозволило їй однозначно встановити структуру синтезованих сполук. Усі положення та висновки сформульовані в дисертації ґрунтуються на одержаних результатах теоретичних і експериментальних досліджень. Загальні висновки науково обґрунтовані.

Практичне значення роботи. Розроблено нові методи синтезу 2-амінокислотозаміщених-3-хлоро-1,4-нафтохінонів та α - і γ -лактamних похідних 1,4-нафтохінону. Розроблено та удосконалено методики одержання амінокислотних, амідних, карбамідних та тіокарбамідних похідних на основі 2-заміщеного-3-хлоро-1,4-нафтохінону. Експериментальним біологічним скринінгом серед них виявлені сполуки з високою антимікробною і антиоксидантною активністю та низькою токсичністю.

Фрагменти роботи впроваджено у навчальний та наукові процеси Львівського національного університету імені Івана Франка, Інституту органічної хімії НАН України (м. Київ), Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Національного університету «Львівська політехніка», а також в науково-дослідні роботи ТзОВ «Технолаб» (акти впровадження від 30.11.2015р., 02.11.2015р., 22.12.2015р., 26.01.2016р., 09.12.2015р., відповідно).

Повнота опублікування основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 10 статей, з них 8 у фахових виданнях, з яких 6 у фахових виданнях України та 2 у виданнях інших держав, 18 тез доповідей на наукових конференціях та отримано 1 патент України на корисну модель.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності в цілому. Дисертація Фігурки О.М. належним чином оформлена і ілюстрована (18 рисунків). Цифрові дані, які наведені в таблицях вдало доповнюють описаний матеріал роботи. Бібліографія охоплює 258 джерел, що свідчить про ґрунтовний аналіз дисертанткою літератури з даної тематики.

Але, незважаючи на загальне позитивне враження від дисертації та відсутність суттєвих недоліків, до роботи є наступні зауваження.

Зауваження щодо оформлення роботи:

1. Таблиці з виходами, фізико-хімічними та спектральними характеристиками знаходяться в експериментальній частині. На мій погляд, більш доцільним їх було помістити у ту частину розділу, в якій аналізуються одержані результати.

Прописи загальних методик майже всюди закінчуються реченнями: одержували кристали оранжевого та червоного кольорів. Виходи дивитись в таблиці №.... Закінчувати прописи краще було, наприклад, так: за приведеною методикою одержали сполуки (4.4–а–є) виходи яких, температури плавлення, дані елементного аналізу та спектральні характеристики представлені в таблицях 22 і 23.

2. У списку літератури 109 і 156 посилання є одне і те саме, а в посиланнях 212, 214, 230, 252 є помилки.

3. При назві неорганічних і органічних сполук – дисертантка використовує старі і нові номенклатури. Більш доцільно було дотримуватись тільки сучасних номенклатур. Наприклад, на стор. 141 є вираз «оксид азоту», а треба – «нітроген (II) оксиду», «на атомі сірки, азоту» – треба «на атомі сульфуру, нітрогену» на стор. 31.

4. Є ряд описок, стилістичних огріхів та невдалих фразеологічних виразів (стор. 26,27, 28, 29, 33, 61, 71, 72, 73). Найбільш часто використовується вираз в якості, а треба вжити слово як; характеризуючи виходи сполук, вживається прикметник – хороші, а треба – високі або задовільні; зустрічається вираз «новітні сполуки», а треба – нові сполуки; замість «бажаних» сполук краще використати цільових сполук; є незрозумілий вираз «три ароматичні» карбоксильні групи (стор. 32); замість слова «іони» – треба використовувати слово йони; є реакція проходила мляво – треба реакція проходила повільно; органічних тіоціанату і ізотіоціанату, а треба у вигляді суміші тіоціанатів та ізотіоціанатів; замість терміну «обчислювання хімія» краще використати вираз квантово-хімічні розрахунки.

Зауваження до роботи та її загальна оцінка:

1. Незрозуміла обґрунтованість використання термографії для доказу індивідуальності амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону. Не розкрито, яка речовина є побічною до основної (рис. 7 стор.55).
2. В спектрах ПМР синтезованих речовин не приведені значення констант спін-спінової взаємодії.

Зазначені зауваження суттєво не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому, яка є цікавим, цілеспрямованим та оригінальним дослідженням, виконаним на високому науковому рівні у відповідності до вимог ДАК МОН України, тому її виконавець – Фігурка Оксана Михайлівна, безумовно, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03-органічна хімія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри хімії
та методики її навчання
Тернопільського національного
педагогічного університету
імені Володимира Гнатюка,
доктор хімічних наук, професор

Гришук Б.Д.

Підпис Грищука Б.Д.

засвідчую:

Проректор з наукової роботи
та міжнародного співробітництва
Тернопільського національного
педагогічного університету
імені Володимира Гнатюка,
доктор філософських наук, професор



Буяк Б.Б.