

ВІДГУК

офіційного опонента про дисертаційну роботу

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

Актуальність теми. Нафтохінони є сполуками, з якими людина безпосередньо взаємодіє практично кожного дня завдяки їх присутності в організмі людини та багатьох видах їжі. Здавалося б, значні досягнення хімії природних сполук та органічної хімії минулого століття вичерпно висвітлили питання зі знаходження, синтезу, перетворень та використання похідних нафтохінону – і така точка зору є фатально помилковою! Тільки побіжний огляд хімічної періодики демонструє значну увагу до цих сполук. 2474 публікації за останні 5 років з дослідження будови, синтезу та використання похідних 1,4-нафтохінону, знайдені на пошуковому сайті Sciencedirect.com, та 438 у виданнях ACS переконливо свідчать про перспективність їх використання у нових ліках, хемо- та біосенсорах і навіть наноматеріалах. Дослідження нових шляхів функціоналізації похідних 1,4-нафтохінону, можливість об'єднання в одній молекулі кількох фармакофорних блоків одночасно та широкий біологічний скринінг є дуже перспективним для вивчення реакційної здатності та спрямованого пошуку потенційних лікарських субстанцій. Тому дисертаційна робота Фігурки Оксани Михайлівни “Синтез нових амінопохідних 1,4-нафтохінону та їх біологічна активність” є актуальною для органічної та біоорганічної хімії.

Своєчасність теми підтверджується і тим, що роботу виконано у відповідності з науковою тематикою кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» як складову держбюджетних наукових досліджень.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, покладені в основу дисертації, ґрунтуються, перш за все, на результатах аналізу літературних джерел. В огляді літератури проведено вичерпний аналіз природних субстанцій та синтетичних методів одержання похідних 1,4-нафтохінону, зокрема – відомих амінопохідних, та переконливо обґрунтовано, що обрані для дисертаційної роботи об'єкти дослідження є мало розробленою і актуальною галуззю органічної хімії, а отже - є наразі перспективними речовинами.

Внаслідок цього здобувачем запропоновано та експериментально розроблено низку методів синтезу нових похідних 2-R-аміно-3-арил-, 2-R-аміно-3-хлоро- та 2,3-діаміно-1,4-нафтохінону - функціоналізованих за атомами нітрогену та карбону похідних 1,4-нафтохінону, для чого розроблено оригінальні препаративні методи. Проведене систематичне дослідження умов утворення цільових сполук. В результаті розроблено низку препаративних методик одержання нових функціоналізованих похідних 1,4-нафтохінону, переважна більшість з яких — невідомі раніше сполуки. Наукові положення дисертації ґрунтуються на результатах вивчення хімічних перетворень отриманих сполук та на ретельному дослідженні їх будови з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу та розрахункових методів. Треба відзначити високопрофесійне використання автором сучасних спектральних методик для встановлення будови та складу ряду отриманих сполук.

Все вище наведене дає підставу вважати рівень наукових положень і висновків дисертації високим і добре аргументованим, відповідним до сучасного стану розвитку органічної хімії.

Наукова новизна отриманих результатів. Основні результати, що подані у дисертаційній роботі, відповідають критерію новизни у досліджуваній області хімії. Серед вагомих моментів новизни представленої роботи слід відзначити, що автором розроблено нові підходи до синтезу заміщених амінними та амінокислотними фрагментами похідних 1,4-нафтохінону – 2-аміно-3-хлор-1,4-нафтохінонів, 2-аміно-3-арил-1,4-нафтохінонів, 2-аміно-3-R-1,4-нафтохінонів. Не можу не відзначити елегантний метод введення до молекули нафтохінону другого амінного залишку завдяки перетворенню 2-аміногрупи на лактамну та збільшенню за рахунок цього електрофільних властивостей атому С(3).

Виконане ретельне дослідження щодо заміщення атомів хлору дієнової системи 1,4-нафтохінону та професійне маніпулювання основними та нуклеофільними властивостями використаних амінів, а також вивчення функціоналізації отриманих сполук дало змогу авторові забезпечити препаративні можливості отримання бібліотеки цільових 1,4-нафтохінонів з широким колом замісників.

Теоретичне і практичне значення роботи. Дисертантом здійснено велику роботу з систематичного вивчення щодо використання нових складових у реакціях заміщення атомів галогену в молекулі 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону, досліджено будову та функціоналізацію отриманих нових амінопохідних 1,4-нафтохінону - досі невідомих, але безперечно привабливих об'єктів органічної хімії, а також хімії біологічно активних сполук. Розроблені автором методики синтезу відкривають нові можливості для цілеспрямованого синтезу речовин із очікуваними властивостями. Синтетична частина роботи є також добрим внеском до розуміння реакційної здатності галонафтохінонів

Велику практичну цінність дисертаційній роботі надає і те, що ряд опрацьованих автором методів є препаративними, такими, що виходять з доступних комерційних продуктів, але ж дозволяють отримувати гетероциклічні сполуки з великими потенціями їх подальшого використання.

Рецензована робота має значну практичну цінність також завдяки широкому біологічному скринінгу, що був проведений авторкою. Встановлено, що наявність у фрагменті амінокислотного похідного 1,4-нафтохінону карбоксильної групи суттєво розширює спектр біологічної дії. Експериментально доведено здатність амінопохідних 1,4-нафтохінону пригнічувати розвиток та ріст бактерій і грибків, а також підтверджено відсутність ембріотоксичної дії. За результатами біологічного скринінгу виявлено вісім нових потужних антибактеріальних сполук, активних відносно грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* та *Mycobacterium luteum*, три сполуки із значним фунгіцидним ефектом відносно *Candida tenuis* та *Aspergillus niger*, дев'ять досить активних антиоксидантів, що перевищують показники еталонів.

Повнота опублікування матеріалів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи повністю розкриті в авторефераті та відображені у 10 статтях, з яких 8 у фахових виданнях ВАК України, 18 тезах доповідей на наукових конференціях та 1 патенті на корисну модель. Основні результати роботи оприлюднені на українських та міжнародних наукових конференціях.

Загальна оцінка змісту дисертації, зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота О.М. Фігурки складається зі вступу, літературного огляду, чотирьох розділів власних досліджень здобувача, висновків, переліку використаних джерел та додатків, що містять фізико-хімічні та біологічні дані та акти впровадження результатів. Вступ містить всі необхідні складові частини і повністю відповідає чинним вимогам. Дисертант у цьому розділі зосередив увагу на перспективності розвитку синтезу нових функціоналізованих похідних 1,4-нафтохінону, що містять амінні функції, як перспективних продуктів органічного синтезу та обґрунтовує його доцільність. В літературному огляді кваліфіковано розглянуто та проаналізовано наявну літературу щодо поставленої мети та переконливо

показано, що тема роботи є актуальною. Другий розділ містить теоретичні розробки автора щодо будови та передбачення біологічної активності бажаних сполук розрахунковими методами, одночасно – планування синтетичної і біологічної складових роботи з урахуванням теоретичного доробку. Розділи 3 і 4 – синтез амінопохідних нафтохінону та перетворення введених замісників. По мірі викладення фактичного матеріалу дослідження, автором подаються дані сучасних фізико-хімічних методів аналізу, що підтверджують індивідуальність та будову синтезованих сполук, логічно наводяться короткі висновки, які підсумовують і упорядковують результати експериментів. Розділ 5 вміщує результати досліджень біологічної активності отриманих сполук.

Висновки до роботи загалом викладені послідовно, стисло та змістовно, в них кваліфіковано узагальнені одержані результати.

Ретельно виконане і актуальне за змістом, дослідження О.М. Фігурки все ж не позбавлене деяких недоліків.

1. Висновки 2 і 6 є не висновками, а констатацією.

2. У підрозділі 4.3 (с. 96) корисно було б перевірити, чи зберігається можливість заміни атома хлору в 2-(2-оксопірролідін-1-іл)-3-хлоро-1,4-нафтохіноні 2.5 при наявності в положенні 2 нециклічної амідної групи – ацильної чи сульфамідної, але цей факт не отримав розвитку в роботі.

3. Сполуку 1.11 в літогляді (схема 1.1, с. 17) на сторінці 16 названо гідрохіноном, що суперечить структурі.

4. Текст дисертаційної роботи викладений кваліфіковано, але все ж має деякі друкарські та інші помилки, наприклад:

- на с.73 – «виходи дивитись на стор.63, схема 3.7. 3.8», насправді – на с.62.

- у методиці 4.6.4. (с.100) – авторка «додавила 1г», але маю надію, що насправді - «додавала 1г».

Зроблені зауваження жодним чином не знижують наукову і практичну цінність представленої дисертаційної роботи і не впливають

суттєво на одержані результати і зроблені висновки, не зменшують їх цінності та достовірності.

Висновок про відповідність дисертації вимогам ВАК.
Дисертаційна робота О.М. Фігурки “Синтез нових амінопохідних 1,4-нафтохінону та їх біологічна активність” є завершеним науковим дослідженням в межах поставлених завдань, відзначається актуальністю, новизною та практичною значимістю. Матеріал, поданий у дисертації, дозволяє зробити висновок: за актуальністю теми, загальним обсягом, науковим та експериментальним рівнем виконання, новизною та достовірністю отриманих результатів, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота Фігурки Оксани Михайлівни повністю відповідає вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор безперечно заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Завідувач лабораторії

конденсованих гетероциклічних сполук

Інституту органічної хімії НАН України,

д.х.н., с.н.с.



Богза С. Л.

