

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Лень Юлії Тимофіївни**

“Синтез та біологічна активність S- та N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційна робота Лень Юлії Тимофіївни присвячена розробці шляхів синтезу S-та N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону, вивченню їх фізико-хімічних властивостей та біологічної активності.

Синтез нових гетероциклічних систем на основі 1,4-нафтохінону та подальша їх модифікація є перспективним напрямком пошуку потенційних біологічно активних речовин, оскільки добре відомо, що значна кількість похідних 1,4-нафтохінону проявляє фізіологічну активність різного типу. Особливо актуальним є синтез три- і тетрациклічних конденсованих систем планарної будови на основі 1,4-нафтохінону, оскільки сполуки такого типу є ефективними протипухлинними агентами. Так, на даний час хіноїдні сполуки становлять другий великий клас протипухлинних засобів, багато представників якого знаходяться на різних стадіях клінічного і доклінічного дослідження. 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 – в медицині, сільському господарстві, молекулярній електроніці, органічних напівпровідниках, комунікаційних пристроях тощо. 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. Останнім часом також різко зросла кількість досліджень стосовно різних аспектів хімії тіофену та його похідних. Важливе місце серед них посідають аміни тіофенового ряду і конденсовані системи на їх основі, оскільки багато похідних амінотіофенів знайшли застосування як лікарські

препарати, хімічні засоби захисту рослин, напівпродукти синтезу барвників, у тонкому органічному синтезі.

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 дисертації Лень Ю.Т. полягає у тому, що у результаті проведених досліджень було вперше:

- розроблено методи синтезу нових похідних S- та N-вмісних гетероциклічних хіноїдних похідних;
- проведено цілеспрямований синтез нових конденсованих гетероциклічних похідних 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону та 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піридо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти;
- спрогнозовано біологічну активність синтезованих гетероциклів;

показано експериментально наявність у одержаних нових речовин різноманітної біологічної активності;

- проведено *in silico* молекулярний докінг гетероциклічного похідного нафтохінону на протипухлинну активність;
- встановлена залежність між структурою синтезованих речовин та величиною активності їх біологічної дії.

Практичним доробком дисертаційної роботи можна вважати її внесок у розвиток сучасної синтетичної органічної хімії. Зокрема, розроблено препаративно зручні і надійні методики синтезу 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону та 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піридо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти та доведена можливість їх використання як сполук-лідерів для одержання нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону.

Виявлено ряд біологічно активних S- та N-гетероциклічних похідних на основі 1,4-нафтохінону, серед яких є потенційні фунгіциди, бактерициди, регулятори росту рослин з вищою активністю та нижчою токсичністю порівняно з еталонами.

Тема дисертаційної роботи відповідає науковому напрямку кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, є частиною фундаментальних досліджень кафедри і науково-дослідних тем „Скринінг” (№ держреєстрації 0102U001199), „Хінон” (№ держреєстрації 0104U002315) та «Синтез та біологічна активність конденсованих та неконденсованих гетероциклічних похідних на основі хіноїдних сполук» (№ держреєстрації 0107U009418), що виконувалися в Національному університеті „Львівська політехніка” у 2007-2015р.р.

Дисертаційна робота побудована традиційно для робіт з органічної хімії, та складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, який включає 255 першоджерел та додатків.

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 гетероциклічних похідних хінону.

У **другому розділі** дисертації описано вперше синтезовані нові гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону на основі 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону 2.3 – сполуки з нафтотієнопіримідиновим та нафтотієнооксазиновим скелетом і запропоновані імовірні механізми їх утворення.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений синтезу нових похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піридо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти. У результаті розроблено препаративні методики синтезу 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піридо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти та її

хлорангідридів, амідів, естерів та аміноссульфо кислотних похідних, які є зручними реагентами для подальших синтезів, а також перспективними об'єктами для біологічних досліджень.

У четвертому розділі дисертації представлено результати прогнозування біологічної активності синтезованих сполук за комп'ютерною програмою PASS Online та встановлення залежності зв'язку «структура-дія» із використанням розрахункових методів HyperChem 7, а також наведено експериментально отримані результати дослідження біологічної активності синтезованих похідних 1,4-нафтохінону. Вказані методи дозволили оцінити перспективність синтезу та досліджень гетероциклічних систем на основі 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону та похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти.

П'ятий розділ - експериментальна частина, у якій описано детальні методики синтезу одержаних у дисертаційній роботі нових гетероциклічних систем на основі 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону і похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти та наведено фізико-хімічні константи сполук, описані характеристики з використанням ІН, ЯМР- та ІЧ-спектрів, що підтверджує індивідуальність та структуру синтезованих речовин.

Основні положення та результати дисертаційної роботи викладені у 16 наукових працях, з яких 3 статті - у фахових виданнях України, 3 статті - в іноземних наукометричних виданнях, 1 – у збірнику статей, 9 робіт - у матеріалах і тезах українських та міжнародних конференцій.

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

Серед зауважень можна зазначити наступні:

1. В літературному огляді слід було навести окремим підпунктом аналіз робіт щодо хімії похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти;

2. Підтвердження структури синтезованих оксазинонів **2.11** та піримідинонів **2.12-2.14** варто було б доповнити даними ^{13}C ЯМР спектрів;
3. При синтезі амідних та естерних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідро-бензо[f]пірідо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти (Розділ 3) не обґрунтовано вибір хлорбензолу в якості розчинника, в той час як дисертантка проводить реакції при температурах лише 60-80 $^{\circ}\text{C}$;
4. Оскільки сполуки **1.3** та **3.7a** описані в літературі, потреби в наведенні їх спектральних даних не було, достатньо було обмежитися посиланням на літературні джерела;
5. В кінці Розділу 4 варто було б навести структури перспективних сполук з антибактеріальною, протигрибковою та рістрегулюючою активностями для кращого сприйняття результатів даного розділу;
6. Представлення результатів біологічної активності синтезованих сполук в авторефераті дисертації варто було конкретизувати з наведенням номерів перспективних речовин і віднесенням їх до певного виду біологічної активності;
7. В тексті і схемах дисертації деколи зустрічаються описки та неточності, наприклад, на стор. 34 одна і та ж сама сполука вказана під різними номерами 2.2, 2.3 та 2.4; на стор. 38 не зовсім зрозуміло навіщо приводять стільки посилань на літературні джерела щодо фармакологічних властивостей 1,4-нафтохінонів, до того ж 160 посилань називають "нашими роботами"; на стор. 49 невірна назва сполуки 1.3, а саме "етилат... карбонової кислоти " (вірна назва "етилловий естер...карбонової кислоти").

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 Лень Юлії Тимофіївни «Синтез та біологічна активність S- та N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону» 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 **Лень Юлія Тимофіївна** 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. Харченка засвідчую:

Вчений секретар
ДВНЗ “Український державний
хіміко-технологічний університет”



О.В.Охтіна