

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук, професора Вовка Михайла Володимировича на дисертацію Думанської Юлії Андріївни на тему « *Синтез, хімічні та біологічні властивості конденсованих гетероциклічних похідних хінонів* », яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Хінони, як один із ключових типів функціональних карбоциклічних систем, відзначаються широкою сферою застосування не тільки в таких традиційних областях як барвники та люмінофори, але і в ролі лікарських засобів, наприклад антибактеріальних та протипухлинних. Зокрема, велика група синтетичних та природних антрахінонів досліджена як анти-ВІЛ агенти, опубліковані дані стосовно інгібування поліциклічними хіноновими похідними хінону інших ретровірусів. В останні роки посилену увагу дослідників привертають природні гідроксизаміщені арил-1,4-нафто- та 9,10-антрахінони, які характеризуються противірусною, протималярійною, ранозаживлюючою дією. Разом з тим, низький вміст хінонів в природних об'єктах та складність їх виділення надають актуальності проблемі створення методів синтезу аналогів природних хінонів. Очевидними перевагами синтетичного шляху є реальність розроблення економічних віаріантів одержання низки важливих препаратів і отримання нових аналогічних структур із покращеними властивостями. При цьому особливого значення набуває дизайн аналогів природних хінонів, що містять інші функціональні групи та гетероатоми, який в першу чергу спрямований на зниження їх токсичності та підвищення біодоступності. В контексті сказаного вище науково обґрунтованим та доцільним видається дисертаційне дослідження Думанської Ю.А., яке спрямоване на розроблення ефективних синтетичних підходів до нових карбо- та гетероконденсованих структур на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів та пошук серед них потенційно біоактивних речовин.

Дисертаційна робота Думанської Ю.А. побудована за класичним у галузі хімічних наук принципом, викладена на 161 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, аналітично-узагальнюючого хімічного розділу, експериментальної хімічної частини та розділу, який присвячений дослідженню біологічної дії низки синтезованих сполук. Літературний огляд під назвою «Синтез та властивості гетероциклічних 1,4-хінонів» є цікавою науково-пошуковою розвідкою, в якій узагальнено та систематизовано 95 джерел первинної інформації, які стосуються використання реакцій циклоприєднання для одержання гетероконденсованих похідних хінону та їх біологічних властивостей. При цьому належна увага приділена використанню в хімії хінонів реакції Дільса-Альдера, як одного із найважливіших та універсальних методів формування шестичленних карбо- та гетероциклічних сполук.

Другий розділ дисертації є базовим і присвячений реакціям [4+2]-циклоприєднання 1,4-нафтохінонів, як потужному інструменту конструювання їх карбо- та гетероконденсованих похідних. Він включає в себе підрозділи, в яких детально описано умови перебігу реакцій та проведено всесторонній аналіз структури продуктів Дільса-Альдера із наступними гомо- та гетеродієнами: 2,3-диметилбутадієном, 1-ацетокси-1,3-бутадієном, N,N-диметилгідразоном 2-бутеналю, 1-метил-1*H*-піридин-2-оном та 5-арилметиліден-4-тіоксотіазолідонами. Змісту цієї частини роботи відповідає третій розділ, в якому наведені методики експериментальних хімічних досліджень.

У четвертому розділі описані результати дослідження біологічної активності синтезованих сполук. Він включає в себе віртуальний біологічний скринінг за допомогою комп'ютерної системи PASS, молекулярний докінг, а також експерименти та узагальнюючі результати по пошуку речовин із антимікробною та протипухлинною активністю.

Отримані дисертанткою результати відповідають критеріям новизни в області органічної хімії гетероциклічних та фізіологічно активних сполук і

засвідчують належний науковий рівень рецензованої роботи. В контекст експериментальних досліджень вагомо вписуються літературний огляд, присвячений синтезу та властивостям гетероциклічних 1,4-хінонів, виявлення впливу структури реагентів на регіохімію циклоприєднання, комплексний фізико-хімічний аналіз одержаних сполук, а також вивчення біологічної дії низки синтезованих сполук. Наукова новизна дисертаційної роботи Думанської Ю.А. визначається розробленням методології одержання нових конденсованих похідних нафтохінону на базі реакції Дільса-Альдера і внеском дисертантки в неї у синтетичному аспекті є наступні результати:

- 1) експериментально виявлено утворення в реакції 1,4-нафтохінону із 2,3-диметилбутадієном окрім 2,3-диметил-1,4,4а,9а-тетрагідроантрахінону раніше невідомого 2,3-диметил-1,4-дигідроантрахінону;
- 2) встановлено вплив замісника у 5-му положенні 1,4-нафтохінону на регіоселективність циклоприєднання дієнів. Показано, що донорні замісники скеровують атаку нуклеофільного центра дієну по положенню 3, а акцептоні або протонодонорні замісники – по положенню 2 дієну;
- 3) з'ясовано закономірності циклоприєднання N,N-диметилгідразону кротональдегіду до 1,4-нафтохінонів і здійснено спрямований синтез диметиламінотетрагідробензо[*g*]хіноліндіонів, які раніше постулювались як інтермедіати,
- 4) показано ефективність використання в ролі гетеродієнів у реакції Дільса-Альдера із 1,4-нафтохінонами 1-метил-1*H*-піридин-2-ону та 5-арилметиліден-4-тіоксотіазолідону. В індивідуальному стані виділені регіоізомерні похідні рідкісної гетероциклічної системи бензо[6,7]тіохромено[2,3-*d*][1,3]тіазолу.

Синтетична частина дисертаційної роботи, що стосується методів одержання та доказу будови нових сполук, а також висновків, сформульованих на базі отриманих результатів в належній мірі обґрунтована комплексом фізико-хімічних методів (ІЧ- та ЯМР ¹H спектроскопія,

тонкошарова та препаративна хроматографія, елементний аналіз). Для точного встановлення структури регіоізомерних продуктів доречним виявилось проведення DFT розрахунків спектрів ЯМР ^1H і їх співставлення із реальними спектральними картинами.

Не викликають сумніву і результати, які стосуються визначення протимікробної та протипухлинної активності, оскільки отримані із застосуванням сучасних біомедичних методик.

Рецензована дисертаційна робота, окрім вираженого фундаментального характеру, має перспективні практичні аспекти. В першу чергу вони стосуються розроблення зручних одностадійних методів одержання гетероконденсованих похідних 1,4-хінонів із потенційними біоактивними фрагментами. Наслідком такого цілеспрямованого підходу стали позитивні результати біологічного скринінгу, які підтвердили наявність серед них сполук із протимікробною та протипухлинною активностями.

Матеріали дисертації Думанської Ю.В. в повній мірі викладені у публікаціях автора. За її темою опубліковано 15 праць, в тому числі 7 статей у фахових наукових виданнях та 8 тез доповідей на всеукраїнських та міжнародних конференціях.

Автореферат та опубліковані праці в належній мірі відображають змістовну частину дисертації

Рецензована дисертаційна робота позбавлена принципових недоліків, хоча в ході детального ознайомлення з нею виникла низка побажань та зауважень :

1. При обговоренні експериментальних досліджень, які стосуються взаємодії 5-заміщених 1,4-нафтохінонів із 1-ацетокси-1,3-бутадієном та 2-бутеналь-N,N-диметилгідразоном (підрозділи 2.1.2 та 2.2.3) доречним було б отримані оригінальні результати порівняти із наявними літературними джерелами, в яких такого типу перетворення досліджувались у відмінних експериментальних умовах.

2. Для підтвердження припущення про окиснювальну дію 1,4-нафтохінону при циклоприєднанні 2,3-диметилбутадієну до 5-заміщених 1,4-нафтохінонів видавалось логічним провести експеримент із двократним надлишком нафтохінону, що дало б змогу отримати продукти окиснення 2.11, 2.13, 2.15, 2.17 та 2.19 у переважаючих кількостях.

3. Для більш надійного доказу структури отриманих регіоізомерних продуктів циклоприєднання не зайвим було окрім реальних та розрахункових спектрів ЯМР ^1H провести експерименти із використанням двовимірної гомо- та гетероядерної спектроскопії (COSY, HMQC, HMBC).

4. При обговоренні взаємодії 5-заміщених 1,4-нафтохінонів із 1-ацетокси-1,3-бутадієном констатується (стор.51), що регіоселективність процесу обумовлена електроноакцепторним впливом замісників, хоча деякі з них, наприклад, OH та NH_2 є донорними за своїм характером.

5. В роботі наявні некоректні та неточні вислови типу «дублет дублетів, що має дахоподібну форму» (стор. 48), гетероциклічних субстратів» замість «карбоциклічних» (стор. 58), а також низка помилок компютерного набору (стор. 44, 45, 52, 56,59).

Зазначені зауваження суттєво не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому, яка є актуальним дослідженням, виконаним у відповідності до вимог МОН України. Автор дисертації Думанська Ю.А. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
доктор хімічних наук, професор,
завідувач відділу механізмів органічних реакцій,
заступник директора з наукової роботи
ІОХ НАН України



Вовк М.В.

