

## 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 Ю.Т. стосується важливого аспекту органічного синтезу – пошуку нових сфер застосування відомих реагентів та синтетичних підходів.

Дисертант досліджувала шляхи синтезу конденсованих гетероциклічних сполук з 1,4-нафтохіноновим фрагментом. Вихідним реагентом для таких досліджень слугував комерційно доступний 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон. Слід відзначити, що багато похідних нафтохінону мають фармакологічні властивості. Серед них є цитотоксичні і такі, що виявляють значну антибактеріальну, протигрибкову, противірусну, інсектицидну, протизапальну чи жарознижувальну дії. Рослини, що містять похідні нафтохінону використовують у східній медицині. Зараз актуальним стає синтез три- і тетрациклічних конденсованих систем з 1,4-нафтохіноновим ядром, оскільки сполуки такого типу є ефективними протипухлинними агентами, чимало з них знаходяться на різних стадіях клінічного і доклінічного дослідження. Хіноїдні сполуки застосовують також у різних галузях техніки. Це і обумовлює актуальність дисертаційного дослідження Лень Ю.Т., присвяченого синтезу та вивченню біологічної активності нових S- та N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону.

Дисертаційна робота Лень Ю.Т. виконана в руслі наукової тематики кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету “Львівська політехніка” і є складовою трьох держбюджетних тем цієї кафедри.

У результаті проведених досліджень автор одержала низку результатів, що вирізняються науковою новизною.



Звісно ж, висока реакційна здатність атомів хлору у 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноні сприяла інтенсивному вивченню різними науковими групами реакцій, які супроводжувались причлененням гетероциклів до нафтохінонового ядра. Зокрема такі дослідження велись раніше і на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка", що засвідчує і остання частина літературного огляду дисертації. Проте анелювання двох різних гетероциклів до нафтохінону мало досліджене і у цю нішу добре вписалась дисертаційна робота Лень Ю.Т. Основний елемент наукової новизни – розроблення схем синтезу, які дозволяють анелювати до нафтохінону тієнооксазиновий та тієнопіримідиновий фрагменти, а також одержання нових даних щодо сполук, які містять конденсовані нафтохіноновий та індолізиновий фрагменти. Суттєво і те що в дисертаційній роботі продемонстровано синтетичний потенціал 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону, який є аналогом амініотіофенів Гевальда, але в циклізаціях не досліджений. Інший ключовий реагент, який було успішно використано – 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонова кислота.

Основні положення і висновки дисертації достатньо аргументовані і є обґрунтованими. Їхня достовірність підтверджена експериментальними даними, які одержано із застосуванням хімічних та фізико-хімічних методів. Склад і будову сполук, синтезованих вперше, підтверджували спектральними методами (ЯМР  $^1\text{H}$  та ІЧ для всіх нових сполук), елементним аналізом. Висновки не протирічать сучасним теоретичним положенням органічної хімії.

Практичним доробком дисертаційної роботи, крім одержання біоактивних сполук, можна вважати також внесок у розвиток сучасної синтетичної органічної хімії. Зокрема, дисертант розробила препаративні методи низки тетрациклічних сполук: 2-арил-4*H*-нафто-[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионів, 2-арилнафто-[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3*H*)-трионів, 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]-



піримідин-2,4,5,10(1*H*,3*H*)-тетраону, 2-тіоксо-2,3-дигідро-нафто-[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4,5,10(1*H*)-триону та похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти. Серед синтезованих сполук виявлено потенційні фунгіциди, бактерициди, регулятори росту рослин з вищою активністю у порівнянні з еталонами. Проведена кореляція між квантово-хімічними розрахунками структури за програмою *HyperChem* 7, прогнозованою активністю за програмою *PASS* і експериментальними даними. За допомогою молекулярного докінгу показана спорідненість 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]-піримідин-4,5,10(1*H*)-триону до фрагменту білка тубуліну, що свідчить про ймовірний механізм його протиракової активності.

Дисертація побудована традиційно для робіт з органічної хімії. Вона складається із вступу, огляду літератури, двох розділів з викладом і обговоренням власних експериментальних синтетичних досліджень, розділу з результатами вивчення біоактивності сполук, експериментальної частини, висновків, списку використаних літературних джерел (259 найменувань) і додатків.

У першому розділі (огляд літератури) описано відомі способи конструювання гетероциклів із реагентів з нафтохіноновим ядром. Біля 160 посилань у цьому розділі – на роботи, які раніше виконані на кафедрі. Тези доповідей на конференціях у цьому місці можна було й не цитувати.

У другому розділі обговорюються результати застосування перспективного реагенту – 2-аміно-3-карбетоксинафто-[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону у синтезі функціоналізованих нафто-[2,3-*b*]тіофенів та конструюванні конденсованих гетероциклічних систем. В результаті проведених досліджень вперше були синтезовані нові гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону на основі 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону – сполуки з нафтотієнопіримідиновим чи нафтотієнооксазиновим скелетом: (нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазини, нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]



піримідинони, та 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4,5,10(1*H*)-трион) і запропоновані імовірні механізми їх утворення.

У третьому розділі дисертант описала вдосконалений спосіб одержання етилового естеру 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти, а також відповідної кислоти та хлорангідриду. Продемонстрована можливість застосування останнього для побудови комбінаторних бібліотек з бензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індольним фрагментом: ацилюванням різних за будовою аміно- та гідроксивмісних сполук. Реагенти підбирали таким чином, щоб поєднати бензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індольний скелет з фармакофорним фрагментом і, ймовірно, підвищити біологічну активність – фунгіцидну, антибактеріальну, інсектицидну, антиоксидантну. Окремо варто відзначити синтез аміноссульфокислотних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти. Введення сульфогрупи в молекулу сприяє збільшенню гідрофільності, дозволяє утворювати в реакціях з амінами сульфамідні зв'язки, сприяє появі нових видів біологічної активності.

Четвертий розділ присвячений дослідженню біологічної активності синтезованих сполук. Дисертант широко використовувала прогнозування біоактивності за комп'ютерною програмою *PASS Online* та намагалась знайти залежності зв'язку «структура-дія» з використанням розрахункових методів *HyperChem 7*. Одержані результати автор використала, проводячи експериментальні дослідження біологічної активності з метою пошуку перспективних антимікробних, фунгіцидних і рістрегулюючих препаратів. Результати комп'ютерного скринінгу для багатьох сполук підтверджено експериментально за певними видами біологічної активності. Серед досліджуваних речовин були виявлені сполуки з чітко вираженою бактерицидною, фунгіцидною активністю та рістстимулюючою дією. Випробування натрієвої та калієвої солей 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти на протиішемічну та



актопротекторну дію показали перспективність цих сполук для подальших ґрунтовних досліджень.

У п'ятому розділі описано методики синтезів, характеристики сполук та інші експериментальні дані.

Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.

Зауваження до роботи:

- Для формування оксазинового циклу (сполуки **2.11**) дисертант використала дію дихлоротрифенілфосфорану на сполуки **2.10**. Ймовірним є простіший варіант такого перетворення, який варто було випробувати: циклізація відповідного хлорангідриду ( $\text{COCl}$  замість  $\text{COOEt}$ ) *in situ*.
- В дисертації показана можливість трансформації тієнооксазинів **2.11** в тієнопіримідини **2.12** дією аміаку. Напрошувалось застосування у цій рециклізації, крім аміаку, амінів та амінопохідних.
- При вивченні взаємодії хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти з ариламиносультфокислотами дисертант досліджує відносні швидкості реакцій і виходи сполук **3.9а-г**. Але кінцеві виходи сполук не обов'язково корелюють зі швидкостями відповідних реакцій. Крім того, контроль за виходами методом ТШХ проблематичний.
- Невдалий підпис до рис. 4.1 "Залежність величини заряду атому сірки від значень прогнозованих антибактеріальної та фунгіцидної активностей". Вказані параметри не є залежними.
- Описуючи сполуку **2.3**, треба було процитувати статтю в J. Heterocycl. Chem. 1999, 36, 15.
- Зважаючи на те, що синтезовані сполуки містять конденсовані гетероциклічні системи з малою кількістю атомів водню, корисно було би окремі представники з кожної групи описувати спектрами ЯМР  $^{13}\text{C}$ .
- У описах спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  не вказано константи спин-спінової взаємодії. Хімічні зміщення зі встановленою мультиплетністю (наприклад, д.д для



сполуки **2.10a**) слід наводити з одним значенням  $\delta$ . Очевидно, у спектрі сполуки **3.8б** при 1.01–1.12 м.ч. є два близькі синглети, а не дублет. Не вказано сигнал ще однієї метильної групи у спектрі **3.8в**. В описі спектру сполуки **2.10б** за вказаними інтенсивностями виходить на два атоми водню більше. З рисунків спектрів, наведених у додатку, видно, що деякі сигнали, описані як мультиплети, можуть бути інтерпретовані точніше. Некоректно записані сигнали для сполуки **1.3** [8,15; 8,02 (4H, дд, CH<sub>Ar</sub>); 7,80; 7,76 (2H, дд, CH<sub>Ar</sub>)], **3.7к** [3,78-3,67(2H, д, 2CH<sub>3</sub>)], **3.7м** [3,67(1H, с, CH<sub>3</sub>)], **3.8г** [5,42(1H, с, CH<sub>3</sub>)], **3.7л**. Мабуть, для сполуки **3.7д** віднесення сигналів [11,79 (1H, с, NH); 10,04 (1H, с, COOH)] зворотне.

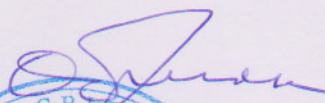
- Кілька разів посилання наводяться не за порядком згадування у тексті. На с. 12 і 19 не наведено посилання, де вони логічно мали б бути. Посилання 81, 74 (с.90) не узгоджуються зі змістом тексту. Є неточності і помилки в оформленні бібліографії.
- Інформативність рисунків у підрозділі 4.4 (докінг) невисока. У роботі трапляються помилки і описки.

Наведені зауваження не применшують наукового рівня роботи.



Вважаю, що дисертаційна робота Лень Юлії Тимофіївни “Синтез та біологічна активність S- та N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону” є завершеним науковим дослідженням, виконана на належному науковому рівні і відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

доктор хімічних наук, професор  
завідувач кафедри органічної хімії  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка

 М.Д. Обушак

Підпис М.Д. Обушака засвідчую:  
Вчений секретар  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка, доцент

  
 О.С. Грабовецька