

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Дикуну Олексія Михайловича «Будова і фізико-хімічні властивості основ Шиффа і гідразонів госиполу»,
подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.04 – фізична хімія

Актуальність теми дисертаційної роботи

Будова молекул і їх реакційна здатність належать до базових понять сучасної фізико-органічної хімії. До досліджуваних тут проблем з високим рівнем теорії належать радикальні і радикально-ланцюгові процеси. Вирізняє їх те, що наявні у цій області методи експерименту дозволяють дослідникам працювати на рівні елементарних реакцій та істинних термодинамічних рівноваг.

З ряду причин, особливе місце серед радикально-ланцюгових процесів посідають реакції окислення органічних сполук молекулярним киснем. Найперше тому, що ключовий реагент в них кисень – речовина, яка є практично у необмеженій кількості в атмосфері. Постійно відновлюється при фотосинтезі і не забруднює оточення. Саме тому, пряме окислення киснем набуло дуже широкого вжитку. Починаючи від переробки викопних вуглеводнів на різноманітні кисеньвмісні продукти, до простого спалювання для виробництва енергії чи роботи у двигунах внутрішнього згорання.

З іншого боку, кисень є дуже реакційноздатною і агресивною сполукою. Цьому треба протистояти, бо практично все атакується киснем і знищується ним. При цьому, не важливо де знаходиться, скажімо, органіка – у сировині, полімерах, тканинах, продуктах харчування чи клітинах живих організмів. Для запобігання цим процесам використовують антиоксиданти (АО). Їх арсенал на сьогодні достатньо обширний. Проблема, однак, у тому, що не існує універсальних антиоксидантів. Ефективність і механізми їх дії суттєво (а інколи принципово) є залежними від будови реагентів, кінетичного механізму і умов перебігу процесу, хімічного складу системи і т. ін. Саме тому, над пошуком і розробкою нових антиоксидантів працює значна кількість провідних наукових центрів і шкіл хіміків, біохіміків, нафто- і вуглехіміків, біологів, фармацевтів, медиків. Інтерес до цих досліджень різко зріс в останні 20-30 років. Оновились і набули нового змісту їх стратегія, актуальність, методи і експериментальна база. Сформувалось тверде розуміння того, що класичних

уявленнь про антиоксиданти, як звичайні донори Н-атома, явно недостатньо, особливо при переході від органічних до водних середовищ. В останніх значну роль відіграють кислотно-основні рівноваги, йонні форми АО, а перенос Н-атома від антиоксиданта до активного радикала відбувається здебільшого за різноманітними механізмами протон-спряженого переносу електрона (Proton Coupled Electron Transfer – PCET).

Виходячи із сказаного, можна констатувати, що дисертаційна робота Дикун О.М., яка присвячена отриманню похідних природного антиоксиданта фенольного типу – госиполу, дослідженню їх фізико-хімічних властивостей, зокрема стану у розчинах і антирадикальної активності, є актуальною і практично важливою. Госипол і його похідні виявляють різноманітні біологічні властивості, що вже дозволило на їх основі створити ефективні лікарські засоби. Конденсація з первинними амінами і гідразинами дозволяє урізноманітнювати біологічні властивості вихідного госиполу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у відділі спектроскопічних досліджень Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії імені Л.М. Литвиненка НАН України відповідно до планів тем: «Інверсійній трансфазний каталіз нуклеофільних реакцій галоїдангідридів органічних кислот» (№ державної реєстрації 0109U008218), «Інверсійній трансфазний каталіз реакції конденсації біфункціональних хлорангідридів і фенолів» (№ державної реєстрації 0114U003224).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Достовірність і обґрунтованість результатів наведених в роботі підтверджується використанням ряду сучасних спектроскопічних методів (ІЧ, УФ, ЯМР), обернено-фазової вискоефективної рідинної хроматографії, кінетичних методів визначення антирадикальної активності і ємності АО. Паралельно з експериментальними дослідженнями в роботі виконано сучасні квантово-хімічні розрахунки за методами теорії функціоналу електронної густини (DFT). Висновки зроблені коректно і відповідають поставленим задачам.

Достовірність наведених в дисертації наукових положень і висновків не викликає сумнівів.

Наукова новизна, теоретична і практична значимість дисертації

У роботі вперше виконано системне багатопланове фізико-хімічне дослідження ряду синтезованих автором (два з яких вперше) імінопохідних госиполу у формі основ Шиффа. Вивчено їх абсорбційні електронні і коливальні спектри та спектри ЯМР ^1H та ^{13}C . Кваліфіковано і переконливо зроблено вичерпне віднесення полос абсорбції у відповідних спектрах. Методами DFT оптимізовано 3D структури молекул, для яких проведено повномасштабні розрахунки резонансних електронних і коливальних енергетичних переходів у молекулах і співставлено їх з відповідними UV-VIS- та ІЧ-спектрами. П'ять з отриманих сполук апробовано експериментально на їх біологічну активність у процесі формування кореневої системи огірків і отримано позитивні результати. Усі отримані речовини було піддано прогностичному комп'ютерному скринінгу на їх токсичність і виявлено, що і з цього боку імінопохідні госиполу вочевидь є перспективними.

Отримано термодинамічні характеристики для дієнамічних-діімінних таутомерних рівноваг. Виконано кінетичні дослідження і визначено, на рівні констант швидкості реакції, антирадикальну активність та, за стехіометрію процесу, інгібуючу ємність шиффових основ госиполу у взаємодіях зі стабільним радикалом ДФПГ і катіон-радикалом ABTS^{•+}. Виконано співставлення отриманих даних під кутом зору антиоксидантної активності похідних госиполу. Висловлено гіпотези щодо особливостей перебігу реакцій відриву H-атома цими радикалами від фенольних НО-груп субстратів у рамках НАТ та РСЕТ механізмів.

Результати вивчення будови, антирадикальної активності і термодинамічних рівноваг таутомерних переходів імінопохідних госиполу можуть слугувати теоретичним підґрунтям для проведення подальших прикладних досліджень із створення нових антиоксидантів з високою біологічною активністю на базі госиполу. Наведені у роботі кінетичні, термодинамічні і спектроскопічні дані є важливим довідковим матеріалом

Зауваження до дисертаційної роботи

1. Бажано було би у літературному огляді (розд. 1.2.1. та 1.2.2) навести більш розгорнуту інформацію та порівняльні характеристики щодо механізмів

мів, кінетики, методів та способів використання стабільного радикала ДФПГ та катіон-радикала $ABTS^{+\bullet}$ для оцінки антирадикальної активності фенольних антиоксидантів. Що ж до аналогічних реакцій пероксильних радикалів, то їх можна було би і не наводити, оскільки у самій роботі таких даних немає.

2. При читанні дисертації складається враження, що значна частка спостережуваних закономірностей і ефектів пов'язані з впливом водневих зв'язків. У роботі міститься більше 40 таких пояснень. Може воно так і є, але, експериментальні підтвердження на їх користь практично відсутні.

3. Судячи зі змісту підрозділу 3.1.1.2, у ньому йдеться про стандартні ентальпію (ΔH^0), ентропію (ΔS^0) та вільну енергію Гіббса (ΔG^0) реакції. Позначені ж ці термодинамічні функції у дисертації, с.86, та авторефераті, с.6, як поточні ΔG , ΔH , ΔS . Не ставлю під сумнів те, що автор їх розрізняє. Але, кваліфікаційну роботу з фізичної хімії такі неточності чи недбалості, мабуть, не прикрашають. Бо, у протилежному випадку, ані наведена на рис. 3.3 залежність, ані рівняння Вант-Гоффа на с.86 ніякого фізичного змісту не мають, оскільки ΔG у точці рівноваги завжди дорівнює нулю. Напевно ж автор говорить тут про стандартну вільну енергію Гіббса (ΔG^0).

4. На рис. 3.21, с.120 наведено кореляційну залежність між константою швидкості реакції відриву Н-тома радикалом ДФПГ від імінопохідних госиполу та відносним хімічним зсувом протонів N–H груп. По-перше, аргумент і функцію на графіку треба поміняти місцями. По-друге. В гомолітичних реакціях важливою є не електронна густина і її розподіл, певною мірою якої може бути ступінь екранування чи хімічний зсув, а виключно електронні спіні-спінові взаємодії між реагентами і відповідний розподіл спінової густини. І по-третє, якщо вже корелювати, то хімічний зсув (δ , м.ч.) (не має значення абсолютний чи відносний) є енергетичною характеристикою резонансного переходу у молекулі. Природньо тому, шукати кореляцію між δ та вільною енергією активації реакції, тобто логарифмом константи, а не константою швидкості реакції. Що спонукало автора співставляти отримані дані саме у такий спосіб і про що може свідчити отримана лінійна залежність, напевно сказати важко.

5. Дискусійні моменти. За теорією, ефективність інгібітора визначається двома параметрами: антирадикальною активністю, та інгбуваючою ємністю.

Це принципово різні характеристики інгібіторів взагалі і антиоксидантів, зокрема. Відповідно і методичні підходи до визначення цих параметрів різняться. Нажаль, в оригінальних статтях, особливо прикладного характеру, ці два поняття все частіше не розрізняють. Автор дисертації намагався бути тут строгим, але до кінця уникнути непорозумінь не зміг.

6. Дисертація і автореферат в цілому добре написані і відредаговані, але маються окремі жаргонні чи невдалі вирази, орфографічні помилки. Наприклад: «смуга є сумішшю ... смуг», с.35, 36; «УФ спектр сигналу хроматограми зразка...», рис.2.3, с.57; «розширена смуга поглинання», с.36; «...утворюють крос-пик з атомом вуглецю ...» 5 строчка, с.65; «найбільш характерні смуги...» замість характеристичні, розд. 3.1.2, 2-га строчка, с.91 і с.7 автореферату. Втім, наведені зауваження не зачіпають принципових основ дисертації і її висновки. Не впливають в цілому на загальну позитивну оцінку роботи і свідчать про її складність і багатовекторність.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях

Основні положення дисертаційної роботи викладено у наукових фахових виданнях і доповідались на конференціях: опубліковано 17 наукових робіт: 7 статей у наукових фахових виданнях (у тому числі 2 статті у виданнях, що мають імпаکت-фактор і входять до наукометричної бази даних Scopus) і тези 10 доповідей на вітчизняних і міжнародних наукових конференціях.

Основні наукові результати роботи повною мірою опубліковані у фахових журналах і доповідались на наукових конференціях. Автореферат дисертації адекватно та з достатньою повнотою відображає її зміст і не містить положень, які не досліджені в роботі

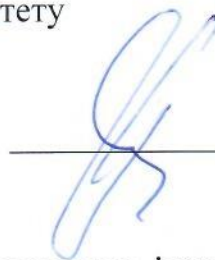
Загальний Висновок

В цілому, дисертаційна робота Дикун Олексія Михайловича «Будова і фізико-хімічні властивості основ Шиффа і гідразонів госиполу», виконана на високому науковому рівні і має завершений характер.

За актуальністю і перспективністю теми, рівнем виконання, науковою новизною одержаних результатів і достовірністю висновків, а також практичною цінністю робота відповідає вимогам пунктів 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань» затвердженого

постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р., № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р., №1159 від 30.12.2015 р. та №567 від 27.07.2016 р.), а її автор, Дикун Олексій Михайлович, заслуговує на присудження йому наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.04. – «фізична хімія».

В.о. директора навчально-наукового
інституту хімії, професор кафедри
біохімії та фізичної хімії
Донецького національного університету
ім. Василя Стуса МОН України
доктор хімічних наук, професор



О. М. Шендрик

Підпис в.о. директора навчально-наукового інституту хімії, професора кафедри біохімії та фізичної хімії Донецького національного університету ім. Василя Стуса МОН України доктора хімічних наук, професора О.М. Шендрика засвідчую:

Вчений секретар Донецького національного університету ім. Василя Стуса МОН України, м. Вінниця, ст. викладач кафедри української мови та прикладної лінгвістики



Важеніна О. Г.