

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Леденьової Оксани Петрівни

**«СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
N-АЦИЛ- И N-[АРИЛСУЛЬФОНИЛИМИНО(МЕТИЛ, ФЕНИЛ)МЕТИЛ]-
1,4-БЕНЗОХИНОНМОНОИМИНОВ»**

що представлена на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

за спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія.

Актуальність теми. Похідні хінонмоноімінів досить широко використовуються у якості органічних барвників, вулканізуючих і аналітичних реагентів, інгібіторів корозії. Але останнім часом особливе місце відводиться дослідженням їх біологічної активності, тому що вони знаходять застосування в якості лікарських, гербіцидних і фунгіцидних засобів, протиракових препаратів.

У лікувальній практиці широко використовується парацетамол, який в організмі людини під дією різних ферментів перетворюється на N-ацетил-1,4-бензохінонімін, що зумовлює його гепатотоксичність при перевищенні терапевтичної дози. Встановлено, що введення алкільних замісників до ядра парацетамолу і його похідних значно змінює їх реакційну здатність та біологічну активність.

У зв'язку з цим актуальним є синтез нових представників N-ацетил-, N-[арил-сульфоніліміно(метил, феніл)метил]-4-амінофенолів і відповідних 1,4-бензохінон-моноімінів, порівняльне вивчення їх реакційної здатності по відношенню до нуклео-філів і отримання нових потенційних біологічно активних сполук на їх основі.

Виявлення закономірностей реакційної здатності цих сполук дозволить у подальшому прогнозувати їх поведінку в організмі людини при використанні у якості лікарських препаратів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у лабораторії тонкого органічного синтезу кафедри хімії та охорони праці Донбаської державної машинобудівної академії Міністерства освіти і науки України у рамках наступних держбюджетних науково-дослідних тем: Д-01-2004 (Рег. № 0104U004044); Д-01-2009 (Рег. № 0109U002671), а також тем Дк-02-05 (Рег. № 0105U007246); Дк-10-2010 (Рег. № 0110U006159).

Наукова новизна одержаних результатів. На основі вдосконалених методів синтезовано нові алкілзаміщені в хіноїдному ядрі N-ацетил- і N-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноіміни.

Виявлені закономірності протікання реакцій N-ацил- і N-[арилсульфоніліміно-(метил, феніл)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів з роданідом калію, арилсульфіна-гами натрію, галогеноводнями і галогенами. На їх основі отримані продукти, які є потенційними біологічно активними сполуками.

Встановлено, що введення групи $ArSO_2N$ замість атома Оксигену в N-[арилсульфоніліміно(метил, феніл)метил]-1,4-бензохінонмоноімінах призводить до збільшення електроноакцепторності замісника біля атома Нітрогену і підвищення енергії НВМО в порівнянні з N-ацил-1,4-бензохінонмоноімінами, що для хінонмоноімінів, які мають вільне 2- і/або 6-положення хіноїдного ядра, призводить до збільшення вкладу зарядового контролю в реакції з роданідом калію і частки нуклеофільного 1,4-приєднання в реакції з арилсульфінатами натрію.

Знайдено, що підвищення енергії НВМО 2,6-диметил-N-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів в порівнянні з N-ацетил-1,4-бензохінонмоноімінами в реакції з арилсульфінатами натрію призводить до зменшення енергії утворення відповідного аніон-радикалу хінонмоноімінів і посиленню ролі іон-радикального механізму в порівнянні з N-ацетил-1,4-бензохінонмоноімінами.

Виявлено, що гідрогалогенування N-ацил- і N-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів, що мають вільне 2- і/або 6-положення хіноїдного ядра, протікає тільки за схемою 1,4-приєднання. Гідрогалогенування за схемою 6,3-приєднання можливе лише у випадку N-[арилсульфоніліміно(феніл)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів, які мають замісники в 2- і 6-положеннях хіноїдного ядра, за рахунок більш низької енергії утворення перехідного стану.

Знайдено, що збільшення нуклеофільності атома Нітрогену зв'язку $C=N$ хіноїдного ядра в N-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінах призводить до можливості його галогенування з подальшим відщепленням радикалу галогена і швидким радикальним галогенуванням сусідньої метильної групи.

Вперше при дії бромом на галогеновмісні N-ацил-1,4-бензохінонмоноіміни отримані похідні 1,3-бензоксазол-6-олу, утворення

яких включає атаку атомом Броду атома Оксигену карбонільної групи хіноїдного ядра і подальше внутрішньомолекулярне перегрупування, що є простим і зручним методом синтезу потенційних біологічно активних гетероциклічних сполук.

Виявлено, що в розчинах N-[арилсульфоніліміно(метил, феніл)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів одночасно протікають швидка ізомеризація (топомеризація) відносно хінонімінного зв'язку $C=N^1$, ізомеризація відносно екзоциклічного зв'язку $C=N^2$, а також атропоізомерія – загальмоване обертання навколо σ -зв'язку $=N^1-C=$, що з'єднує два імінних фрагмента. Вперше визначено теоретичні бар'єри даних процесів, величина яких залежить від стеричних характеристик замісників біля атомів Карбону обох імінних зв'язків і акцепторності замісника біля атома Нітрогену хінонімінного зв'язку $C=N$.

Встановлено, що N-[арилсульфоніліміно(метил, феніл)метил]-1,4-бензохінон-моноіміни характеризуються більш низькими бар'єрами *Z,E*-ізомеризації відносно хінонімінного зв'язку в порівнянні з N-ацил-1,4-бензохінонмоноімінами, що обумовлено зменшенням різниці енергій НЕП атома Нітрогену N^1 між перехідним і основним станами. Виявлено, що в спектрах ЯМР 1H N-[арилсульфоніліміно-(феніл)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів можливий прояв тільки обертання навколо зв'язку $=N^1-C=$, а у разі N-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів – *Z,E*-ізомеризації відносно зв'язку $C=N^2$ за інверсійним механізмом, бар'єри яких визначено експериментально.

Практичне значення отриманих результатів. Вдосконалені препаративні методи синтезу дозволяють отримувати з високим виходом N-ацетил- і N-[арилсульфоніліміно(метил, феніл)метил]-1,4-бензохінонмоноіміни з різними замісниками в хіноїдному ядрі. Виявлені закономірності протікання реакцій даних хінонімінів дозволяють прогнозувати місце вступу нуклеofilів в молекули N-ацил- і N-[арилсульфоніліміно(метил, феніл)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів і будову кінцевих продуктів реакції. Це є дуже цінним для отримання нових продуктів на основі хінонмоноімінов та прогнозування поведінки даних хінонімінів в різних біологічних системах при використанні їх відновлених форм в якості лікарських засобів. В результаті роботи синтезовано понад 200 нових сполук, серед яких слід вести пошук нових лікарських препаратів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із

вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, що нараховує 188 найменувань та додатків. Загальний обсяг дисертації складає 285 сторінок (у тому числі 8 сторінок таблиць, 5 сторінок рисунків, 100 сторінок додатків, 21 сторінка бібліографія).

Першим розділом роботи є огляд літератури який присвячений синтезу, хімічним та спектральним властивостям N-ароїл(ацетил)- и N-[арилсульфоніліміно(метил, феніл)-метил]-1,4-бензохінонмоноімінів. В літературному огляді наведені дані про структурні та спектральні особливості N-ацил- и N-[арилсульфо-ніліміно(метил, феніл)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів. Настпним розділом огляду літератури є розіл про реакційну здатність N-ацил-, N-[арилсульфоніліміно(феніл, метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів. Наведено дані про реакції з роданідом калія, сульфінатами натрія, галоген оводнями, галогенами. Цікавою особливістю огляду літератури є те, що величезна його частина є оглядом робіт виконаних під керівництвом професора Авдеєнко А.П. Тобто сформовано вже повноцінну наукову школу за цим напрямком досліджень. Зміст літературного огляду добре корелює з матеріалом, який надалі викладений в дисертації.

Другий розділ присвячено синтезу нових представників та встановленню особливостей будови нових і відомих раніше N-ацил- і N-[арилсульфоніліміно(метил, феніл)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів. Автором запропоновано ряд підходів до ацилювання амінофенолів ацетилхлоридом, оцтовим ангідридом, N-арилсульфонілімінометил(феніл)хлоридами. Для отриманих фенольних похідних запропоновано підходи до їх окиснення до відповідних 1,4-беноінонмоноімінів. Велику увагу приділено встановленню будови отриманих сполук. Докладно розглянуті не лише особливості ЯМР ^1H спектрів отриманих сполук, докладно розглянуто їх поведінку в спектрах ЯМР ^{13}C . Також докладно обговорено рентгенівські дані.

У третьому розділі розглянуто реакційну здатність N-ацил- та N-[арилсульфо-ніліміно(метил, феніл)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів по відношенню до роданіду калію, арилсульфінатам натрію, галогеноводням і галогенам. Показано, що при взаємодії N-ацил- та N-[арилсульфоніліміно(метил, феніл)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів з роданідом калію відбувається гетероциклізація з утворенням 1,3-бензоксатіол-2-онів. В розділі дуже докладно з різних боків розглянуто цей процес. Найбільшу

увагу приділено квантово-хімічним розрахункам. За допомогою їх встановлено енергія НВМО є одним із основних факторів, що визначають напрямок роданування N-заміщених хінонмоноімінів, а наявність групи ArSO_2N в N-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінах сприяє підвищенню їх енергії НВМО, що приводить до збільшення ролі зарядового контролю в реакції з роданідом калію.

Слід відзначити, що я вже не перший раз підготовою відгуки до дисертаційних робіт за цією тематикою і в попередніх роботах напрямок приєднання до хініміної системи був досить важко прогнозованим. Взагалі зрозуміло, що сума електронних та стеричних чинників впливають на цей напрямок, але як само було не дуже зрозуміло. Ця робота досить глибоко просувається в напрямку пояснення факторів, що впливають на регіохімію приєднання до хіноніміної системи.

Автором за допомогою квантово-хімічних розрахунків показано, що співвідношення продуктів реакції 2,6-диметилпохідних 1,4-бензохінонмоноімінів з арилсульфінатами натрію обумовлено складною конкуренцією декількох напрямків реакції: на думку автора продукти 1,6- та 6,1-приєднання утворюються за іон-радикальним механізмом, а 6,3- – за іонним.

Також в третьому розділі докладно розглянуто реакцію гідрогалогенування та галогенування N-ацетил- та N-[арилсульфоніліміно(метил, феніл)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів. Найцікавішим моментом цього підрозділу є галогенування метильної групи імідоїльного фрагменту.

Четвертий розділ роботи вже традиційно присвячений дослідженню термічній Z,E-ізомеризації N-[арилсульфоніліміно(метил, феніл)метил]- і N-ацетил-1,4-бензохінонмоноімінів. За допомогою аналізу даних ЯМР спектрів визначено константи швидкості динамічного процесу, Z,E-ізомеризації що перебігає у розчинах та на їх основі були визначені активаційні термодинамічні параметри. Далі в розділі розглядаються процеси ізомеризація (топомеризація) хінонімінного атому Нітрогену (Z,E-N¹ процес) і Z,E-ізомеризація атому Нітрогену імідоїльної групи (Z,E-N² процес). Цей розділ є чи не найбільшим і надзвичайно насичений даними квантово-хімічних розрахунків.

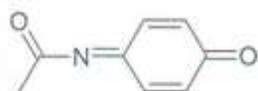
У п'ятому розділі представлено експериментальну частину попередніх трьох розділів: описано методики проведення експериментів, умови отримання спектрів ЯМР ¹H, ¹³C, IЧ та даних РСА.

У додатку наведено таблиці з основними характеристиками отриманих сполук, елементний аналіз, дані РСА, спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C .

В цілому робота є цілісним дослідженням, яке виконано на досить високому теоретичному та практичному рівні. Дані, отримані в роботі не викликають сумнівів і в цілому дисертант безумовно впорався з завданням.

Проте є деякі під час ознайомлення з роботою з'явилися певні запитання та зауваження.

Цілком зрозуміло, що автор дисертації є нащадком великої цілої школи, в якій сформувався науковий напрямок по дослідженню хінонімінів. І саме в такому варіанту назви ми звикли сприймати ці сполуки. Але є ж номенклатура IUPAC, в якій відсутня хіноніміно-група. Наприклад така сполука



В дисертації називається як N-Ацетил-1,4-бензохінонімін. За правилами номенклатури IUPAC, вона буде називатися як N-(4-Оксоциклогекса-2,5-диенілден)-ацетамід. Мені здається, що варто було би хоч десь згадати про цей факт. Хоча треба визнати, що якщо спиратися на лексику яку породжує IUPAC, дисертація сприймалася би важче.

Матеріал дисертації презентований відверто невдало. В одному і тому самому розділі для нумерації атомів в одних і тих самих сполуках може використовуватись різна нумерація. В обговоренні рентгенівських даних одна, в обговоренні хімічних властивостей і спектральних даних інша. Крім того відчувається величезний брак схем, що суттєво заважає сприйняттю матеріалу дисертації. Наприклад там де йдеться про різні напрямки реакції приєднання не зайвою була би узагальнююча схема, яка би підводила певні підсумки досліджень. Також і при початку обговорень треба було би схематично поставити задачу.

Робота має ще одну цікаву особливість. З перших трьох розділів стає зрозумілим, що велику увагу в роботі присвячено встановленню будови отриманих сполук. В роботі наводяться дані ЯМР ^1H та ЯМР ^{13}C спектроскопії, дані ІЧ спектроскопії, розрахункові дані. В той самий час в роботі відсутні дані МАСС-спектрометрії. Сьогодні пропонується ідея про «тризуб» хіміка-органіка, складовими якого є саме методи ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C та МАСС-спектромерія. Якщо були би проведені МАСС-спектральні

дослідження робота тільки би була в виграші і з'явилось би більше матеріалу для обговорення.

Загалом ці три зауваження на мій погляд є найсуттєвішими.

Крім того є менш суттєві зауваження. Це специфічна термінологія, яка зустрічається в дисертації особисто я вперше бачу такий термін як «мажорний продукт». Також вперше бачу скорочене позначення галогену Ніг.

Деякі висновки в підрозділах виглядають або занадто тривіальними, наприклад: «Установлено, что замена атома кислорода группы C=O в хинонмоноиминах (2.3, 2.10) на группу ArSO₂N в хинонмоноиминах (2.6, 2.9) приводит к

– структурным изменениям в узле C¹=N¹-C²=N² хинонмоноиминов (2.6, 2.9), в частности, к раскрытию угла C¹=N¹-C² из-за увеличения стерического напряжения и укорочению связи C²-N¹, вследствие возрастания энергии донорно-акцепторного взаимодействия nN¹→π*(C²-N¹);

– увеличению энергии и p-характера неподеленной пары электронов атома азота N¹ и повышению энергии НСМО;»

Мені здається, що усім повинно бути зрозуміло, що арилсульфонільна група є більш об'ємною порівняно з атомом оксигену.

І те, що при введенні електроноакцепторного замісника збільшується енергія НСМО це також досить відома річ.

Або є висновки, які несуть дещо «сенсаційний» характер: «Особенно необходимо отметить неожиданное смещение сигналов атомов углерода хинониминного ядра (C^{1,5} или C^{2,6}) при введении к ним метильных групп вместо атомов H, т.е. метильные группы оказывают не электронодонорное, а электроноакцепторное влияние по сравнению с атомами H [133].»

На мою особисту думку той хто наважується на таке ствердження повинен мати вкрай переконливі аргументи на його користь. Спочатку варто було би спробувати пояснити факти, що спостерігаються в рамках класичних уявлень органічної хімії.

Дисертаційна робота Леденкової Оксани Петрівни є завершеним дослідженням. Достовірність і обґрунтованість висновків зумовлені високим теоретичним та експериментальним рівнем роботи: новизною підходів, використанням різних фізико-хімічних методів дослідження, теоретичних знань.

Автореферат і опубліковані за темою дисертації матеріали повно і правильно відображають її основний зміст. Вважаю, що дисертаційна робота «СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ N-АЦИЛ- И N-[АРИЛСУЛЬФОНИЛИМИНО(МЕТИЛ, ФЕНИЛ)МЕТИЛ]-1,4-БЕНЗОХИНОНМОНОИМИНОВ» виконана на високому рівні і відповідає всім вимогам, які висуваються при виконанні кандидатських

дисертацій. Леденцова Оксана Петрівна заслугоує на присудження їй вченого ступеня кандидата хімічних наук за фахом – 02.00.03 – органічна хімія згідно п. 9, 11 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567.

Офіційний опонент, доцент кафедри органічної хімії ДНУ ім. Олесь Гончара
доцент, к.х.н.



Аніщенко А.О.

«підпис Аніщенко А.О. підтверджую»
науковий секретар ДНУ

Лобода В.В.