

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**Лисенко Олени Миколаївни**

**«СИНТЕЗ ПОЛІ- ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ  
N-ЗАМІЩЕНИХ 1,4-БЕНЗОХІНОНМОНОІМІНІВ»,**

що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

**1. Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки.**

Останнім часом завдання органічної хімії включають в себе не тільки цільовий синтез окремих молекул, але й створення бібліотек структурно-складних органічних сполук для заповнення та систематичного дослідження хімічного простору в рамках концепцій хімії молекулярної різноманітності і біологічно-орієнтованого синтезу. Робиться це, зокрема, з метою ефективного пошуку нових біологічно активних речовин та нових компонентів функціональних матеріалів.

У зв'язку з цим висока реакційна здатність та широкі синтетичні можливості хінонімінів обумовлює постійний інтерес вчених до цього класу сполук, а напрямок досліджень, пов'язаний з пошуком простих та доступних методів синтезу полі- та гетероциклічних похідних на основі *N*-заміщених-1,4-бензохінонмоноімінів та дослідженням їх реакційної здатності є актуальним.

Дисертаційна робота О.М. Лисенко є складовою планових науково-дослідних робіт кафедри хімії та охорони праці Донбаської державної машинобудівної академії (м. Краматорськ): «Синтез, спектральні і структурні дослідження та дослідження реакційної здатності *N*-фенілацетил(*N*-феноксиацетил-, *N*-бензиліденацетил)-1,4-бензохінонімінів (реєстр. №

0112U001243), «Синтез, спектральні і структурні дослідження та дослідження реакційної здатності *N*-алкіл(трифторметил, арил)сульфоніл-1,4-бензохінонімінів» (реєстр. № 0115U003127, «Синтез, структура та реакційна здатність *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів. Нові біологічно активні сполуки і присадки для технологічних рідин» (реєстр. № 0119U000243).

## **2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертаційній роботі.**

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, представлених у роботі, забезпечено коректним застосуванням таких фізико-хімічних методів доведення будови органічних сполук, як ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , рентгеноструктурний аналіз (РСА), хроматографічні методи та квантово-хімічні розрахунки. Висновки є логічним обґрунтуванням змісту дисертації і відповідають поставленим завданням. Наукова значимість одержаних результатів є незаперечною.

## **3. Наукова новизна дисертаційних досліджень**

При вирішенні поставлених завдань дисертанткою одержано нові наукові результати, які за своєю сутністю і змістом повністю відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія:

- встановлено, що напрямок перебігу реакцій [4+2]-циклоприсєднання 2,3-диметил-1,3-бутадієну до *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів залежить від замісника біля атома Нітрогену хіноїдного ядра. Для *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів циклоприсєднання перебігає під впливом стеричного фактору за вільним подвійним зв'язком хіноїдного ядра, а для *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів – під контролем електронного фактору за заміщеним подвійним зв'язком;

- доведено, що при синтезі похідних піразолу присєднання 4-аміноантипірину можливе не лише до 2,6-, але й до 2,5-діалкілзаміщених 1,4-бензохінонмоноімінів за механізмом 1,2-присєднання-елімінування;

- визначено, що для вперше синтезованих у даній роботі *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів та їх похідних процес *Z,E*-ізомеризації імінного

атома Нітрогену відбувається за інверсійним механізмом. Присутність карбамоїльної групи обумовлює одночасний процес загальмованого обертання навколо зв'язку NH–C(O);

- виявлено, що при взаємодії *N*-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами, зокрема з ацетилацетоном та етиловим естером бензоїлоцтової кислоти, утворюються похідні бензофурану. Некаталітичний гідроліз спричиняє розкриття циклу, а каталітичний – відщеплення молекули ацетату від бензофуранового кільця;

- встановлено, що у результаті взаємодії *N*-арил-, *N*-бензиліденацетил-, *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з ариленамінами на основі ацетилацетону та ацетоцтового естеру утворюються лише похідні бензофурану. Значний електроніоакцепторний вплив замісника біля атома Нітрогену хіноніміну на хіноїдне ядро унеможливорює утворення похідних індолу;

- розроблено новий метод синтезу похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону на основі *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів та тіосечовини, які не можливо отримати на основі калій тіоціанату. Виявлено, що отримання похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону на основі реакцій *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів з тіосечовиною є більш ефективним, ніж з калій тіоціанатом;

- встановлено, що у реакціях між *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінами зі стерично напруженим зв'язком C=N та спиртами утворюються термодинамічно стійкі хінолідні структури, що доведено даними РСА.

#### 4. Теоретичне та практичне значення результатів досліджень.

Одержані О.М. Лисенко результати мають практичне і теоретичне значення. Під час досліджень синтезовано похідні нафталену на основі *N*-арилсульфоніл-, *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів та 2,3-диметил-1,3-бутадієну, проведено спектральні дослідження отриманих циклічних продуктів; отримано похідні бензофурану на основі реакції *N*-

арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами, *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів з єнамінами; виділено похідні 1,3-бензоксатіол-2-ону при взаємодії *N*-[арилсульфоніліміно(метил)метил]- та *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонімінів з тіосечовиною; одержано похідні піразолу на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів та 4-аміноантипірину; синтезовано *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімініни та похідні на їх основі; досліджено їх структурні особливості та поведінку в реакціях циклізації.

В даній роботі синтезовано приблизно 110 нових сполук. За допомогою програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) проаналізована потенційна біологічна активність деяких з них.

#### **5. Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.**

Головні положення дисертації повністю викладені у спеціалізованих фахових виданнях, які відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія. Основні наукові результати опубліковані в 11 статтях у наукових фахових виданнях, зокрема 5 статей у журналах, що індексуються міжнародними наукометричними базами WoS, Scopus, з яких 3 статті у виданнях іноземних держав, захищені 7 патентами України на корисну модель та доповідались на 18 міжнародних та національних наукових конференціях.

#### **6. Зміст та оформлення дисертації та автореферату, завершеність дисертації в цілому. Зауваження та побажання.**

Дисертаційна робота викладена на 205 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, розділу 1 із літературним оглядом, розділів 2–4 із результатами досліджень та їх обґрунтуванням, розділу 5 із експериментальною частиною, висновків, 201 найменування списку використаних джерел. Робота містить 48 схем, 24 рисунки, 8 таблиць та додатки.

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми досліджень, сформульовано мету і завдання дисертаційної роботи, розкрито наукову новизну та

практичну цінність отриманих результатів, а також наведено дані про структуру роботи, її апробацію.

У першому розділі проведено детальний огляд, аналіз і систематизацію літературних джерел щодо синтезу полі- та гетероциклічних похідних на основі деяких N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів; синтезу та реакційної здатності N-алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів. Проведений аналіз літературних джерел достатньо повно відображає сучасний стан проблеми, що дозволило автору переконливо обґрунтувати мету та підходи для вирішення поставлених завдань.

Другий розділ містить опис синтезу, спектральних характеристик та квантово-хімічних розрахунків для поліциклічних продуктів, отриманих на основі N-арилсульфоніл-, N-бензиліденацетил- N-феноксиацетил-1,4-бензохінонмоноімінів та 2,3-диметил-1,3-бутадієну.

Третій розділ присвячено дослідженням напрямків синтезу, спектральних та структурних гетероциклічних похідних, отриманих на основі N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, 1,4-бензохінону та 4-аміноантипірину, N-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів та тіосечовини, N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів та активних метиленових сполук. В результаті автором отримано гетероциклічні сполуки – похідні піразолу, 1,3-бензоксатіол-2-ону та бензофурану із потенційною біологічною активністю, яка була визначена за допомогою програми PASS.

У четвертому розділі представлено результати досліджень напрямків синтезу та структурних особливостей синтезованих у даній роботі N-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів та похідних на їх основі. Реакційна здатність даних сполук вивчена автором на прикладі реакцій взаємодії N-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів з тіосечовиною та калій тіоціанатом; N-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з енамінами, а також N-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів зі спиртами.

П'ятим розділом дисертаційної роботи є експериментальна частина, що представлена методиками синтезу, фізико-хімічними характеристиками та спектральними даними синтезованих сполук.

Автореферат дисертації є достатньо інформативним, насиченим схемами та ілюстраціями, що відображають суть синтезу і результати кінетичних та квантово-хімічних досліджень, і повною мірою відповідає змісту роботи.

Зауваження та побажання. Дисертація і автореферат викладені ясно, результати експериментів подані у відповідності до існуючих вимог. Загальна оцінка роботи – *позитивна*. Проте після знайомства з роботою виникли наступні зауваження та побажання:

1. У четвертому розділі (стор.100) дисертант говорить, що з метою одержання *N*-заміщених-1,4-бензохінонмінів **4.12-4.15** було використано декілька різних окислювальних систем (плюмбум (IV) тетраацетат в оцтовій кислоті, ацетоні, хлороформі; натрій біхромат у розведеній сульфатній та оцтовій кислотах; нітратна кислота та натрій нітрит в оцтовій кислоті; фенілйодозодіацетат в оцтовій кислоті, бензені, хлороформі; аргентум (I) оксид у хлороформі). Проте в експериментальній частині нема жодної методики проведення цих експериментів і, таким чином, не зрозуміло, а ні мета, а ні результат застосування такої кількості окисників.

2. На схемі 4.10 (стор. 101) показано утворення нових *N*-заміщених-1,4-бензохінонмінів **4.12-4.15** під дією аргентум (I) оксиду в розчині хлороформу. Проте, як вже зазначалося відсутня будь-яка інформація в експериментальній частині, а на стор. 100 зазначено, що «..утворювалися *N*-заміщені 1,4-бензохінонмоноіміни **4.12a–d**, **4.13a–d**, **4.14a, b**, **4.15a, b**, що було підтверджено методом ТШХ..». Таким чином, не зовсім зрозуміло, як за даними ТШХ автор зумів встановити будову цих сполук, адже «..виділити в кристалічному стані ці сполуки не вдалося». Та чи вдалося їх виділити взагалі?

3. В експериментальній частині (стор.130) «*Взаємодія 1,4-бензохінонмоноімінів 2.8, 3.21, 3.25 з енамінами 3.22, 3.26.*» у середовищі апротонних розчинників (дивись також стор. 89) автор говорить, що «..За даними спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  утворювалися важко роздільні суміші». Проте не зрозуміло, як ЯМР-спектри вказують на важкість розділення сумішей, або суміші чого утворювалися? Чи утворювалися похідні індолу?

4. По тексту дисертації подекуди зустрічаються описки, неточності і т.і., наприклад:

- на схемі 2.3 в структурах продуктів 2.4, 2.5 пропущений атом Гідрогену біля атома Нітрогену нафталенового циклу (розділ 2, стор. 70);

- на схемі 3.8 дві різні структури позначено однаковою літерою F – коректніше було б позначити їх різними літерами (розділ 3, с. 87).

- замість «Взаємодія хінонмоноіміну **4.11f** зі спиртами» треба писати «Взаємодія...» (розділ 5, с.135).

- на схемі 4.15 правильним буде написати іон тіоціанату не « $\text{SCN}^-$ », а « $\text{NCS}^-$ » (розділ 4, стор. 119).

Проте ці недоліки не є суттєвими, оскільки вони не ставлять під сумнів новизну дослідження, основні наукові висновки та положення, винесені О.М. Лисенко на захист.

**7. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Запропоновані дисертантом методи і методики синтезу можуть мати практичне використання у наукових лабораторіях, які займаються пошуком біологічно-активних речовин та питаннями теоретичної та прикладної хімії.

**8. Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.**

В цілому, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Лисенко Олени Миколаївни на тему «Синтез полі- та гетероциклічних сполук на основі N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів», є закінченою науково-дослідною роботою і за актуальністю обраного напрямку, рівнем визначених завдань, методами їх вирішення, обсягом експериментального матеріалу,

новизною, науковим та практичним значенням одержаних результатів та висновків повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, викладених у п.9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013, зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 та № 1159 від 30.12.2015 та № 567 від 27.07.2016), а її автор Лисенко Олена Миколаївна заслуговує присвоєння ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

доктор хімічних наук, професор, завідувач  
кафедри органічної хімії, біохімії,  
лакофарбових матеріалів та покриттів  
Національного технічного університету  
«Харківський політехнічний університет»  
МОН України

О. В. Циганков

Власноручний підпис д.х.н.

О. В. Циганкова засвідчую:

Вчений секретар Вченої Ради НТУ «ХП»,

доктор технічних наук, професор



О. Ю. Заковоротний