

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

**Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи
галузевими програмами**

Дисертаційна робота Лисенко О.М. присвячена дослідженню реакційної здатності заміщених хінонімінів по відношенню до 2,3-диметилбутадієну, 4-аміноантипірину, тіосечовини, C-H кислотам і енамінам. Хіноніміни – клас високореакційних хіноїдних сполук, які володіють широкими синтетичними можливостями. У зв'язку з цим, важливість та актуальність теми як з теоретичної, так і з практичної точки зору не викликає сумнівів.

Мета та завдання сформульовані чітко.

Положення та висновки, що представлені у дисертації, є науково обґрунтованими, достовірність одержаних результатів підтверджено сучасними методами досліджень та хімічними підходами, зокрема зустрічним синтезом.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі хімії та охорони праці Донбаської державної машинобудівної академії в рамках наукових досліджень кафедри наступних держбюджетних тем: 1) що фінансуються МОН України: Д-01-2012 «Синтез, спектральні і структурні дослідження та дослідження реакційної здатності N-фенілацетил(N-феноксиацетил-, N-бензиліденацетил)-1,4-бензохінонімінів (реєстр. № 0112U001243); Д-06-2015 «Синтез, спектральні і структурні дослідження та дослідження реакційної здатності N-алкіл(трифторметил, арил)сульфоніл-

1,4-бензохінонімінів» (реєстр. № 0115U003127); Д-02-2019 «Синтез, структура та реакційна здатність *N*-ацил-1,4-бензохінонмоноімінів. Нові біологічно активні сполуки і присадки для технологічних рідин» (реєстр. № 0119U000243); 2) за планом кафедральних НДР: Дк-10-2010 «*N*-Ароїл(ацетил)- та *N*-арилсульфонілбенз(метил)імідоїл-1,4-бензохіноніміни. Синтез і реакційна здатність» (реєстр. № 0110U006159); Дк-04-2015 «Синтез гетероциклічних сполук на основі *N*-заміщених 1,4-хінонімінів» (реєстр. № 0112U006709).

Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, літературного огляду (розділ 1), основної частини, де викладені результати досліджень та їх обговорення (розділи 2-4), експериментальної частини (розділ 5), де наведені синтетичні методики та фізичні характеристики отриманих сполук, висновків і списку використаних джерел (201 найменування). Повний обсяг дисертації – 205 сторінок, 48 схем, 24 рисунки, 8 таблиць та додатки.

У **першому розділі**, що є оглядом літератури, обговорено методи синтезу полі- та гетероциклічних похідних на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, що були здійснені у попередніх роботах. Також описано досліджені раніше методи синтезу *N*-алкіл(арил)амінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та їх реакційну здатність. На основі систематизованих даних автором дисертації обрано об'єкти для дослідження, обґрунтовано актуальність та новизну дисертації.

У **другому розділі** досліджено методи синтезу, спектральні та структурні характеристики поліциклічних похідних на основі *N*-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів. Автором отримано продукти реакції *N*-арилсульфоніл-, *N*-бензиліденацетил- та *N*-феноксиацетил-1,4-бензохінонмоноімінів з 2,3-диметил-1,3-бутадієном. Структури поліциклічних продуктів було доведено за допомогою квантово-хімічних розрахунків, а саме порівнянням теоретичних та експериментальних спектрів

ЯМР ^1H продуктів циклоприєднання. Нажаль, отримати кристали для проведення рентгеноструктурного аналізу автору не вдалося.

У **третьому розділі** розглядаються синтез, спектральні та структурні особливості гетероциклічних похідних на основі N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів. Автором отримано похідні на основі N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів, 1,4-бензохінону та 4-аміноантипіріну, запропоновано схема перебігу даної реакції 1,2-приєднання–елімінування та виконано аналіз можливої біологічної активності за допомогою програми PASS. Також автором отримано похідні 1,3-бензоксатіол-2-ону на основі N-[арилсульфоніліміно(метил)метил]-1,4-бензохінонмоноімінів та тіосечовини, що є зустрічним синтезом до проведених раніше реакцій з калій тіоціанатом; запропоновано етапи перебігу гетероциклізації. Похідні бензофурану було отримано дисертантом при взаємодії N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів з СН-кислотами та енамінами. Для продуктів проведено аналіз можливої біологічної активності за допомогою програми PASS, що є необхідним для вивчення можливого застосування синтезованих гетероциклічних продуктів.

Четвертий розділ присвячено вивченню методів синтезу та реакційної здатності N-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів і похідних на їх основі, які є зручними синтонами для синтезу на їх основі нових продуктів. Також автором досліджено динамічні процеси конформаційних перетворень у розчинах N-ариламінокарбоніл- та N-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів та виявлено, що для даних сполук можливі два процеси: Z,E-ізомеризація відносно зв'язку $\text{C}=\text{N}$ та процес загальмованого обертання навколо зв'язку $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$. Реакційна здатність N-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів та їх похідних вивчена дисертантом на прикладі реакцій синтезу 1,3-бензоксатіол-2-онів при взаємодії N-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів з тіосечовиною, які, на відміну від попередніх реакцій з калій тіоціанатом, є більш ефективними; а також на прикладі синтезів бензофуранів – при взаємодії N-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з енамінами; та N-карбамоїл-

1,4-бензохінонмоноімінів зі спиртами. Доведена подвійна реакційна здатність *N*-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів, що з одного боку вступають у реакції за хіноїдним ядром, а з іншого – є похідними сечовини і вступають в реакції внутрішньомолекулярної циклізації.

П'ятий розділ дисертації є експериментальною частиною, в якій наведено методи синтезу, фізико-хімічні характеристики та спектральні дані усіх нових сполук, що описані у роботі.

Наукова новизна результатів проведених досліджень

Автором встановлено, що:

– напрямок перебігу реакцій [4+2]-циклоприєднання 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 циклоприєднання 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;

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

– 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);

– 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;

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

– отримання похідних 1,3-бензоксатіол-2-ону на основі реакцій *N*-карбамоїл-1,4-бензохінонмоноімінів з тіосечовиною є більш ефективним, ніж з калій тіоціанатом. 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;

– 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.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків, що сформульовані у дисертації

Обґрунтованість та достовірність наукових положень та висновків не викликають сумнівів, вони є науково обґрунтованими та базуються на одержаних експериментальних даних. Всі дослідження виконані на високому науковому та синтетичному рівні, з використанням сучасних методів фізико-хімічних досліджень – ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ІЧ спектроскопія, тонкошарова хроматографія, рентгеноструктурний та елементний аналіз.

Публікації результатів дисертаційної роботи

Основні результати досліджень 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, 18 тез доповідей на міжнародних та національних наукових конференціях та 7 патентів України на корисну модель.

Автореферат за змістом є достатньо інформативним та ідентичним до основних положень дисертації.

Зауваження та загальна оцінка дисертації

Дисертаційна робота Лисенко Олени Миколаївни в цілому виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні, автор продемонстрував володіння різними синтетичними та аналітичними методами, встановив закономірності утворення нових органічних сполук та запропонував можливі напрямки їх синтезу. Вважаю, що дисертація не має суттєвих помилок і є завершеним науковим дослідженням.

Основні зауваження по дисертації:

- для додаткового підтвердження структури продуктів взаємодії N-фенокси(бензиліден)ацетил-1,4-бензохінонмоноімінів з 2,3-диметил-1,3-бутадієном було б доцільним зробити рентгеноструктурний аналіз (розділ 2, стор. 53 та ін.);

- На схемі 3.7 (стр. 86) при поясненні перебігу реакції N-арилсульфоніл-1,4-бензохінон моноіміну з етиловим естером бензоїлоцтової кислоти у присутності метилату натрію приведено інтермедіат В, який є карбокатионом, що в даних умовах реакції неможливо;

- Незрозуміло, чому тільки енольна форма Е повинна циклізуватися в похідних бензофурану (3.13; 3.14; 3.20 – схема 3.8 стр. 87);

- На схемі 3.10 у реакції 2 немає сенсу рисувати зворотну реакцію. Ароматична структура С не буде самовільно переходити в не ароматичну структуру А;

- Занадто багато уваги приділено синтезу 4-гідроксифенілсечовинам та їх похідним (стр 93-99). Дані синтези доволі тривіальні, тем більше, що деякі з цих продуктів вже було отримано співробітниками цієї ж групи;

- На стр 98 взаємодією толуолсульфохлориду з похідними гідразину названо «реакцією сульфування»;

- На стр 101 у тексті переплутано назви методів А і В у порівнянні зі схемою 4.14;
- На стр 156 у посилання 167 невірно вказані ініціали авторів;
- Зустрічаються помилки у формулах (стр 70, 87), невдалі вирази (стр 78) і далі по тексту.

Висновок

На основі вищезазначеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота **Лисенко Олени Миколаївни «Синтез полі- та гетероциклічних сполук на основі N-заміщених 1,4-бензохіноімоноімінів»** за актуальністю, теоретичним та практичним значенням, науковою новизною, кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам п. 9, 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, щодо кандидатських дисертацій, а її автор, **Лисенко Олена Миколаївна**, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

доктор хімічних наук, професор кафедри фармації та технології органічних речовин Державного вищого навчального закладу «Український державний хіміко-технологічний університет» МОН України

 В. І. Марков

Підписи засвідчую.

Вчений секретар, викладач



Л.Л. Руднєва