

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**Якименко Ігоря Юрійовича**

**«РЕАКЦІЇ АРИЛСУЛЬФОНІЛПОХІДНИХ МОНОХІНОНІМІНІВ З  
НУКЛЕОФІЛАМИ»,**

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.**

З активізацією, останнім часом, пошуку біологічно-активних сполук дослідники звернули увагу на природні сполуки з хіноніміновим фрагментом в структурі. Давно відомо, що хіноніміни та їх похідні, виділені з живих організмів та рослин, виявляють широкий спектр фармацевтичних активностей, в тому числі антибіотичну та протиракову. Висока біологічна активність природних хінонімінів, з одного боку, і складність будови, з іншого, стимулюють поглиблення дослідження механізмів взаємодії похідних хінонімінів з нуклеофільними агентами. Метою таких досліджень є розробка зручних методик синтезу заміщених хінонімінів, здатних до інтеграції в складні багатостадійні схеми отримання аналогів природних сполук. Розробка таких методик потребує універсальної концепції оцінки реакційної здатності хінонімінів, якої, не зважаючи на значну кількість робіт, присвячених даній проблематиці, на сьогодні не розроблено. Тому дослідження, пов'язане з вирішенням цього питання, має значну актуальність.

Дисертаційна робота І.Ю. Якименко виконана згідно науково-дослідних робіт кафедри Ф та ТОР ДВНЗ Українського державного хіміко-технологічного університету: “Теорія будови, кінетики і реакційної здатності” за темою А-IV-29: “Дослідження реакційної здатності і механізму реакцій заміщених хінонімінів та їх аналогів”, «Синтез біологічно активних сполук шляхом іон-

радикальних і нуклеофільних реакцій у ряді азотвмісних гетероциклів» (реєстр. № 0196U015685) та «Наукові основи синтезу, реакційної здатності та біологічної активності нітроген-, сульфурвмісних гетероциклів та хінонімінів» (реєстр. № 0116U001721).

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

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

## **3. Наукова новизна дисертаційних положень.**

При вирішенні поставлених завдань дисертантом було отримано нові наукові результати, які за змістом та сутністю відповідають спеціальності 02.00.03 – органічна хімія:

- вперше синтезовано нові потенційно біологічно-активні сполуки шляхом взаємодії 2,3-диметиліндола з N-арилсульфонілхінонмоноімінами;
- вперше проведено ациламінування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та 1,4-бензохінону O-ацилбензгідроксамовими кислотами і доведено, що природа ацильної групи біля атома Оксигену O-ацилбензгідроксамової кислоти не впливає на перебіг реакції, а каталітична кількість ацетату калію забезпечує ефективний перебіг реакції;
- вперше досліджена взаємодія заміщених в хіноїдному циклі 2-ароїламіно-N-арилсульфонілхінонмоноімінів з галогеноводнями та роданистою кислотою;
- на основі вивчення реакцій синтезу ароїлгідрозонів хінонів запропоновано і теоретично обґрунтовано метод оцінки швидкості процесу від значень окисно-відновних потенціалів хінонімінів;
- за допомогою комп'ютерного моделювання і лабораторних досліджень встановлено, що отримані ароїламіди N-арилсульфонілхінонмоноімінів проявляють бактерицидні, фунгіцидні та сечогінні властивості;

- запропоновано теоретичне обґрунтування перебігу реакцій.

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

Одержані І.Ю.Якименко результати мають практичне і теоретичне застосування. В дослідженнях було отримано продукти приєднання 2,3-диметиліндолу до арилсульфоніл- і ароїл-1,4-бензохінонімінів та встановлена кореляція між окисно-відновним потенціалом вихідного хіноніміну, його просторовою будовою та напрямком реакції нуклеофільного приєднання. Показано, що ациламінування N-пара-толуолсульфоніл-1,4-бензо(нафто)хінонмоноімінів та 1,4-бензохінона N-хлорамідами карбонових кислот і O-ацилбензгідроксамовими кислотами призводить до утворення продуктів зі збереженням хіноїдної структури; синтезовано низку 2-ароїламіно-N-пара-толуолсульфоніл-1,4-безо(нафто)хінонмоноімінів і 2,5-біс-бензоїламіно-1,4-бензохінон. Теоретично обґрунтовано схему взаємодії, що приводить до збереження хіноїдної структури. Отримано продукти гідрогалогенування і роданування 2-ароїламіно-N-пара-толуолсульфоніл-1,4-безохінонмоноімінів і досліджено їх реакційну здатність в умовах цих реакцій. Досліджено взаємодію O-арилсульфонілпохідних хіноноксимів з похідними гідразину, показано залежність напрямку реакції від окисно-відновного потенціалу хіноноксиму та просторових перешкод, що обґрунтовано запропонованою в роботі схемою перетворень. Отримано низку ароїлгідразонів 1,4-бензохінонів.

За допомогою програми PASS проаналізовано потенційну біологічну активність синтезованих сполук та показано для 2-ароїламіно-N-пара-толуолсульфоніл-1,4-безо(нафто)хінонмоноімінів кореляцію отриманих даних з дослідженнями на фунгіцидну і бактерицидну активність методом дифузії речовин в агар.

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

Основні результати досліджень опубліковані в 6 статтях в наукових фахових виданнях, зокрема 3 статті в журналах які індексуються наукометричними базами Scopus і Web of Science, 2 тез доповідей на національних наукових конференціях.

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

Дисертаційна робота викладена на 135 сторінках машинописного тексту і складається з анотації, вступу, п'яти розділів, експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел (157 найменувань), містить 92 схеми, 9 рисунків та 2 таблиці.

У **першому розділі** наведено літературний огляд, присвячений реакціям N-арилсульфонілхінонімінів з нуклеофільними агентами. Проведено аналіз впливу хімічної структури та фізико-хімічних умов реалізації процесу на напрямок реакції N-арилсульфонілхінонімінів з нуклеофільними агентами. Встановлено вплив замісника біля імінного атома нітрогену N-арилсульфонілхінонімінів на реакцію з нуклеофілами, просторової доступності електрофільних центрів та окисно-відновної потенціалу хіноніміну.

У **другому розділі** розглянуто реакції нуклеофільного приєднання 2,3-диметиліндолу до N-арилсульфоніл-1,4-бензо(нафто)-хінонмоноімінів та N-ароїл-1,4-бензохінонмоноімінів. Напрямок реакції визначають окисно-відновний потенціал хінонмоноімінів і просторові фактори. Проведено аналіз потенційної біологічної активності отриманих сполук в програмі PASS.

У **третьому розділі** розглянуто реакції ациламінування заміщених N-толуолсульфоніл-1,4-бензо(нафто)хінонмоноімінів N-хлорамідом 4-метилбензойної кислоти та O-ароїларилгідроксамовими кислотами. Особливість реакції ациламінування N-арилсульфоніл-1,4-бензо(нафто)хінонмоноімінів є збереження хінонімінової структури продуктів реакції. Встановлено, що для проходження реакції ациламінування арилсульфонілзаміщених 1,4-бензо(нафто)хінонімінів O-ацилбензгідроксамовими кислотами достатньо каталітичної кількості ацетата калія. Запропоновано пояснення схеми відповідних перетворень. Доведено можливість реалізації ациламінування 1,4-бензохінона. Визначено потенційну біологічну активність отриманих сполук за допомогою програми PASS.

У **четвертому розділі** досліджено вплив ароїламіногрупи в структурі метилпохідних 2-ароїламіно-N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонімінів на

можливість гідрогалогенування і роданування в суміжні з метильною групою положення хінонімінового циклу. Встановлено, що приєднання роданід-аніону можливе лише за присутності вільного електрофільного центру в *орто*-положенні до карбонільної групи. Проаналізовано потенційну біологічну активність отриманих сполук за допомогою програми PASS.

У **п'ятому розділі** розглянуто реакційну здатність алкілпохідних N-толіл(метан)сульфонілокси-1,4-бензохінонімінів в реакціях взаємодії з фенілгіdraзином, арилсульфонілгіdraзидами та ароїлгіdraзидами. Напрямок реакції алкілпохідних N-толіл(метан)сульфонілокси-1,4-бензохінонімінів з фенілгіdraзином та гіdraзидами арилсульфокислот і ароїлгіdraзидами залежить не лише від окисно-відновного потенціалу бензохінонімінів і основності похідних гіdraзину, а, в значній мірі, і від доступності карбонільної групи для взаємодії з ними. Розкрито питання про вплив окисно-відновного потенціалу хінонімінів на перебіг реакцій, що проходять без ароматизації хіноїдного циклу.

У **шостому розділі** представлено експериментальну частину попередніх чотирьох розділів: описано методики проведення експериментів, умови отримання спектрів ЯМР  $^1\text{H}$ , ІЧ та даних РСА.

Автореферат дисертації є достатньо інформативним, насиченим схемами та ілюстраціями, які відображають основну сутність дослідження та повною мірою відповідає змістові роботи.

#### Зауваження і побажання.

1. В другому розділі бажано було б дати більш розгорнуту відповідь на питання – чому в реакціях з 2,3-диметиліндолом N-арилсульфоніл-1,4-бензохіноніміни **2.1h,i** виділені в незмінному стані, а в аналогічних умовах N-ароїл-1,4-бензохіноніміни відновлюються до відповідних амінофенолів?

2. В третьому розділі для узагальнення отриманих даних бажано було б перевірити можливість проведення реакції ациламінування з N-ароїл-1,4-бензохінонімінами, тим самим було б отримано більш точні висновки, які б базувались не лише на результатах ациламінування одного класу хінонімінів. З викладеного матеріалу не зовсім зрозуміло, чому реакція ациламінування 1,4-

бензохінона приводить до утворення лише біс-бензоїламіно-1,4-бензохінону, і чи було встановлено присутність продукту моноприєднання?

3. В четвертому розділі не зрозуміло, чому роданування можливе лише для хіноніміну **4.1b**, з метильною групою в *мета*-положенні до карбонільного атома карбону? Цей факт потребує додаткового пояснення, як і неможливість циклізації отриманого тіоціанату до відповідного тіазолу.

4. В п'ятому розділі для встановлення взаємозв'язку між реакційною здатністю алкілпохідних N-толіл(метан)сульфонілокси-1,4-бензохінонімінів в реакціях з різними похідними гідразину (фенілгідразином, арилсульфонілгідразидами та ароілгідразидами) бажано було обирати однакові умови реакції для всіх досліджених хінонімінів **5.6a-m**.

В роботі присутні деякі неточності та невірно сформульовані твердження:

Наприклад на стор. 49 невірно сформульована теза «Структуру амінофенолів **2.4a-e** підтверджено хроматографічно», так як неможливо за хроматограмою встановити структуру речовини.

Тезу на стор. 50 «в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  синглету протону  $\text{H}^b$  в слабкому полі при  $\delta$  7,274 м.ч., що обумовлено взаємодією атома кисню 4-хлорбензоїламіногрупи з водородом» більш вірно було б сформулювати як «в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  синглету протону  $\text{H}^b$  в слабкому полі при  $\delta$  7,274 м.ч., що обумовлено знаходженням водороду в полі атома кисню 4-хлорбензоїламіногрупи»;

Тезу на стор 60. «З огляду на чутливість реакції ациламінування до стеричного фактору» доцільніше записати як «З огляду на значний вплив стеричного фактору», так як термін чутливість в даному контексті не доречний.

Проте ці недоліки не є суттєвими, оскільки вони не ставлять під сумнів новизну дослідження, основні наукові висновки та положення, винесені І. Ю. Якименко на захист.

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

Досліджені в роботі закономірності взаємодії арилсульфонілпохідних 1,4-бензохінонімінів з нуклеофільними агентами і результати аналізу залежності

біологічної активності сполук від їх структури можуть бути використані при пошукові нових високо біологічно-активних сполук та розробці підходів до їх синтезу

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

На основі вищезазначеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота **Якименко Ігоря Юрійовича «Реакції арилсульфонілпохідних монохінонімінів з нуклеофілами»** 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, Якименко Ігор Юрійович, заслуговує присудження наукового 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



Олександр ЦИГАНКОВ

Власноручний підпис д.х.н. О. В. Циганкова засвідчую:

Вчений секретар Вченої Ради НТУ «ХП»,  
Доктор технічних наук, професор



Олександр ЗАКОВОРOTНИЙ

