

**ВІДГУК**

офіційного опонента про дисертаційну роботу

**Рада Назара Івановича “ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ 1-НІТРОЕТЕНІВ І  
ЗАМІЩЕНИХ 2-НІТРОТІОФЕНІВ З МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ”.**поданої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за фахом 02.00.03 –  
органічна хімія

**Актуальність теми.** Органічні реакції, в яких відбувається циклізація за участю нітрогрупи, є в достатній мірі раритетними, хоча отримувані з їх використанням сполуки мають наразі неабиякий попит. Наприклад, похідні фуран-2-ону та тіофен-2-ону, за даними ACS.org, тільки в Journal of Medicinal Chemistry були досліджені майже у 1000 публікацій як інгібітори циклооксигенази та фосфодіестерази 10A, агоністи глутаматних рецепторів та антагоністи аденозинових A<sub>2B</sub> рецепторів, антимікробні та протиракові агенти. Треба також зазначити, що механізми циклізацій та рециклізацій з участю нітрогрупи, наведені в літературі, мають здебільшого загальний чи інтуїтивний характер внаслідок їх складності та багатостадійності (візьмемо хоча б і реакцію Нефа). Тому дисертаційна робота Н.І. Рада “Дослідження взаємодії 1-нітроетенів і заміщених 2-нітротіофенів з метиленактивними сполуками”, присвячене глибоким перетворенням нітроаддуктів Міхаеля та 2-нітротіофенів в умовах реакції Девіса є актуальним як з практичної точки зору, так і для розвитку знань про перебіг органічних реакцій. Важливість проведеної роботи полягає також у розробці нових простих і ефективних методів синтезу моно- і конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів з low cost реагентів, як це останнім часом продемонстровано на прикладі реакції Девіса-Бейрута. Актуальність роботи дисертаційної роботи підкреслюється також тим, що вона є складовою держбюджетних тем Львівського національного університету ім. Івана Франка Міністерства освіти і науки України.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Наукові положення, покладені в основу дисертації, ґрунтуються, перш за все, на результатах аналізу літературних джерел. В огляді літератури проведено вичерпний аналіз даних з реакції нітроетенів та нітрогетероциклів з СН-кислотами та нітроаренів з фенілацетонітрилами, переконливо обґрунтовано доцільність і актуальність вибору об'єктів дослідження дисертаційної роботи.

Внаслідок цього здобувачем ретельно вивчені перетворення нітроетенів з СН-кислотами різної будови, з'ясовані умови отримання продуктів Міхаеля та подальшої циклізації до похідних фуран-2-ону, проведено систематичне дослідження умов утворення цільових сполук та здійснено оптимізацію обох шляхів реакції з метою спрямованого синтезу бажаних продуктів, їх будову та структуру доведено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів. Розроблено нові варіанти реакцій Міхаеля та Девіса з новими стартовими сполуками – 5-заміщеними 2-нітротіофенами, доведено можливість їх рециклізації з участю нітрогрупи тіофену в оксими тіофен-2-ону.

Наукові положення дисертації ґрунтуються на результатах вивчення хімічних перетворень обраних об'єктів та на ретельному дослідженні їхньої будови. Треба відзначити високопрофесійне використання автором сучасних спектральних методик, а також РСА, для встановлення складу і просторової будови отриманих сполук, що містять хіральні атоми.

Все вищенаведене дає підставу вважати рівень наукових положень і висновків дисертації високим і добре аргументованим, відповідним до сучасного стану розвитку органічної хімії.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Основні результати, що подані у дисертаційній роботі, відповідають критерію новизни у досліджуваній області хімії. Серед важливих елементів новизни представленої роботи слід відзначити, що автором започатковано новий синтетичний підхід до створення похідних фурану і тіофену. З'ясовані спільні ознаки реакцій метиленактивних сполук з 1-нітроетенами та з 2-нітротіофенами, в яких атака СН-кислоти відбувається в  $\beta$ -положенні до нітрогрупи, яка на другій стадії перетворюється на екзоциклічну оксимну групу. Доведено, що можливість циклізації в реакціях 1-нітроетенів з 1,3-дикетонами визначається об'ємом замісника у  $\beta$ -положенні до нітрогрупи. Якщо у  $\beta$ -положенні до нітрогрупи знаходиться гетероциклічний замісник (фурильний, тієнільний чи піразольний), то фуранооксими не утворюються, і реакція закінчується на стадії адукту Міхаеля. Якщо ж циклізація відбувається за участю тіоксогрупи, то природа замісника у другому положенні нітроетену не впливає на результат реакції, а в усіх випадках формується дигідротіофеновий цикл, в результаті чого утворюються заміщені оксими тіофен-2-ону. Вперше одержані похідні фурану (оксими 2-фуранону) при взаємодії нітроетенів з нециклічними 1,3-дикетонами. На основі отриманих експериментальних даних запропоновані ймовірні механізми перебігу досліджуваних реакцій циклізації.

**Теоретичне і практичне значення роботи.** Дисертантом, на мій погляд, вирішено значні теоретичні завдання:

- з'ясування перебігу реакцій Міхаеля та подальших перетворень з участю нітроетенів та СН-кислот;
- дослідження реакції Девіса та споріднених перетворень на прикладі нових субстратів – нітроадуктів Міхаеля та 2-нітротіофенів;
- розробка синтетичних підходів до отримання нових похідних фурану та тіофену внутрішньомолекулярною циклізацією з участю нітрогрупи.

Здобувачем успішно здійснено велику і важку роботу з дослідження взаємодії нітроалкенів в умовах реакції Міхаеля та нітротіофенів в умовах реакції Девіса. Досліджено вплив низки факторів на будову та вихід кінцевих продуктів. Вперше показане утворення оксимів 2-фуранону при взаємодії 1-нітроетенів з нециклічними 1,3-дикетонами та оксимів тіофен-2-ону – при взаємодії  $\beta$ -кетотіоамідів з 2-арил- і 2-гетарил-1-нітроетенами. Доведено регіонаправленість взаємодії фенілацетонітрилу з 2-нітротіофеном і встановлено, що у цій реакції утворюється (2-гідроксімінотіофен-3-ілден)ацетонітрил, тобто нуклеофіл атакує саме орто-положення до нітрогрупи, і в цьому випадку 2-нітротіофени відіграють роль не ароматичних, а ненасичених сполук.

Дослідженням дисертанта значно розширено сферу застосування реакцій 1-нітроетенів з метиленактивними сполуками, що дало змогу одержувати нові класи поліфункціоналізованих та гетероциклічних сполук. Створено методики одностадійного синтезу невідомих раніше похідних 2-фуранону та 2-тіофенону. Синтетична частина роботи є також добрим внеском до розуміння реакційної здатності базових об'єктів дослідження. Значним досягненням дисертанта стало з'ясування просторової будови отриманих сполук, а для низки їх – абсолютної конфігурації, що дуже рідко зустрічається в синтетичних дослідженнях та свідчить про високий науковий та експериментальний рівень здобувача.

З практичної точки зору роботою Радя Н.І. значно розширено сферу застосування реакцій 1-нітроетенів з метиленактивними сполуками, що дало змогу одержувати нові адукти Міхаеля та оксими 2-фуранону (тіофенону), що робить їх доступними для широкого кола дослідників, що надає можливість вивчати утилітарні властивості синтезованих оксимів. Велику практичну цінність дисертаційній роботі надає і те, що ряд опрацьованих автором методів є препаративними, такими, що

виходять з легко доступних продуктів, але дозволяють отримувати різноманітні складні сполуки з великими можливостями їх подальшого використання.

**Повнота опублікування матеріалів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи повністю розкриті в авторефераті та відображені у 6 статтях, 5 з яких – у фахових виданнях, основні результати роботи оприлюднені 7 доповідями на українських та міжнародних наукових конференціях.

**Загальна оцінка змісту дисертації, зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому.** Дисертаційна робота складається зі вступу, літературного огляду, розділу власних досліджень здобувача, висновків, переліку використаних джерел та додатків, що містять фізико-хімічні та біологічні дані. Вступ містить всі необхідні складові частини і повністю відповідає чинним вимогам. Дисертант у цьому розділі зосередив увагу на сучасному стані та перспективності розвитку нових напрямів реакцій нітроалкенів та їх гетероциклічних ізостерів та обґрунтував його доцільність. В літературному огляді кваліфіковано розглянуто та проаналізовано наявну літературу щодо поставленої мети та переконливо показано, що тема роботи є актуальною. Наступний розділ є викладенням експериментального доробку автора щодо з'ясування подробиць перебігу досліджуваних реакцій, розробки нових підходів до перетворень нітроаддуктів Міхаеля та продуктів взаємодії 2-нітротіофенів як аналогів нітроетенів. Експериментальна частина містить результати синтетичних, фізико-хімічних та фізичних досліджень. Висновки до роботи загалом викладені послідовно, стисло та змістовно, в них кваліфіковано узагальнені одержані результати.

Слід зробити деякі загальні зауваження щодо роботи. Здебільшого це друкарські помилки (наприклад, нітроретени замість нітроетенів, назва розділу 2.2 у змісті, «дигідрорезоорцином» на стор. 23). Звернуся до більш важливих зауважень.

1. У поясненні до схеми (стор. 38, розділ 2) в тексті «на другій стадії нітрогрупа інтрамолекулярно, за рахунок елімінування двох атомів гідрогену, відновлюється до оксимної групи з виділенням молекули води» – гідроген, за схемою, не може виділятися, є відщеплення протонів, що з киснем  $O^2$  утворюють воду. За змістом наведеного речення, вода може утворитись тільки шляхом спалення водню. Додам, що схему механізму варто було б зробити більш коректною, аніж обмежуватися позначками «основа» і  $H_2O$ , аналогічна підміна поняття «атом водню» і «протон» зустрічаються і далі (стор. 81).

2. На стор.39 та 40 розглядаються структури 4б та 5б, тоді як продукт 5б відсутній з невідомої причини.
3. На стор.40: «... реакцію спочатку проводили при 0°C, додаючи при кімнатній температурі до метанольного розчину димедону 1б і метилату натрію нітроетен 2б протягом 1 год, а потім перемішували ще 1.5 год при 0°C» – умови реакції незрозумілі. Тобто розчини реагентів охолоджували, нагрівали до кімнатної температури, змішували і знову охолоджували?
4. На схемах на сторінках 40 і 41 продукти б мають різну будову: на стор. 40 – 4-метоксифенільний замісник, на стор. 41 – фенільний. В експериментальній частині – та ж плутанина.
5. У третьому абзаці 42 стор. автор розглядає можливість утворення сумішей адуку Міхаеля та оксімінофурану, хоча має у своєму розпорядженні такі потужні методи аналізу як ЯМР високої частоти та хроматографія для з'ясування цього питання.
6. На стор. 45 дисертації після ствердження «Виходячи з того, що натрій ацетат каталізує утворення фураноноксимів, можна пояснити, чому у випадку реакції димедону 1б з 2-(4-метоксифеніл)нітроетеном 2б, коли після нейтралізації оцтовою кислотою реакційна суміш стояла при кімнатній температурі протягом 2 діб, виділено оксим 6б, а у випадку нітроетенів 1а та 1в, коли осаді були відфільтровані відразу після нейтралізації, виділено відповідні адукти Міхаеля 5а та 5в.» – пояснення немає.
7. З метою зрозуміти і систематизувати механізми відкритих перетворень автором проведено значну роботу з узагальнення літературних та власних даних, і на сторінках 87–89 наведені можливі механізми відкритих реакцій, але ряд проміжних структур з утворенням радикальних, бірадикальних та йон-радикальних інтермедіатів викликають сумнів, тим більше, що, за ствердженням автора на стор. 89, «окремих досліджень для доведення цього факту не проводили». Відповідь на останнє зауваження можна було б отримати за допомогою методу ЕПР або з використанням радикальної ловушки, зважаючи на високий рівень експериментальної підготовки дисертанта.

Стосовно оформлення рукопису дисертації та автореферату, слід відзначити, що не завадило б пронумерувати схеми перетворень для спрощення посилання на них.

Оцінюючи дисертацію в цілому, слід зазначити, що вона виконана на високому теоретичному й експериментальному рівні, отримані результати відрізняються суттєвою новизною, а її автор професійно володіє синтетичним і

теоретичним апаратом органічної хімії. Зміст роботи викладено логічно і послідовно. Особливо слід відзначити велику кількість сполук, які були одержані автором вперше. Використані в роботі інструментальні дослідження виконані на високому сучасному рівні.

Автореферат відповідає змісту дисертації.

Дисертаційна робота **Рада Назара Івановича** "ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ 1-НІТРОЕТЕНІВ І ЗАМІЩЕНИХ 2-НІТРОПІОФЕНІВ З МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ", є закінченою науково-дослідною роботою, відповідає вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за фахом 02.00.03 – органічна хімія, а її автор заслуговує присудження ступеня кандидата хімічних наук.

Офіційний опонент:

Завідувач лабораторії  
конденсованих гетероциклічних сполук  
Інституту органічної хімії НАН України,  
д.х.н., с.н.с.

Богза С. Л.

Підпис завідувача відділу хімії біологічно активних сполук,  
д.х.н., с.н.с. Богзи С.Л. підтверджую

Вчений секретар ІОХ НАН України

К.Х.Н., С.Н.С.



В.С. Нікітченко