

### Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Радя Назара Івановича** "Дослідження взаємодії 1-нітроетенів і заміщених 2-нітротіофенів з метиленактивними сполуками", подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Приєднання O-, N-, S- та C нуклеофілів до електронодефіцитних алкенів (реакція Міхаеля) є важливим методом органічної хімії, який широко використовується у лабораторній практиці та у промисловості для формування карбонового скелету молекул, у тому числі формування циклічних та гетероциклічних систем, а у поєднанні з ретро-реакцією Міхаеля – для синтезу ряду важливих мономерів.

Дисертаційна робота Радя Н.І. присвячена дослідженню взаємодії 2-заміщених нітроетенів та 2-нітротіофенів з такими метиленактивними сполуками як циклоаліфатичні та аліфатичні 1,3-дикетони. У багатьох випадках ця реакція не завершується утворенням адукту Міхаеля, а супроводжується відновленням нітрогрупи з утворенням оксимів та подальшими перетвореннями останніх. Слід зазначити, що серед продуктів цієї реакції є ряд речовин, які мають практичне значення. На момент початку досліджень автора дисертації не було систематичних уявлень про вплив на перебіг цієї реакції будови вихідних сполук та умов проведення процесу. Тому **актуальність теми** дисертаційної роботи не викликає сумніву.

Дисертаційна робота виконана у руслі наукової тематики кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка і є складовою держбюджетних тем "Гетероциклізації продуктів арилювання ненасичених сполук" та „Конструювання гетероциклічних систем на основі реагентів, одержаних з арендіазонієвих солей».

**Наукова новизна** одержаних результатів полягає в тому, що дисертантом систематично досліджено взаємодію 1-нітроетенів з циклічними 1,3-дикетонами і встановлено умови, за яких утворюються адукти Міхаеля та/ або оксими 2-фуранону. Також вперше показано можливість безпосередньої трансформації адуктів Міхаеля у фураноноксими в умовах реакції приєднання. Радь Н.І. синтезував нові 2-арил- та 2-гетарил-1-нітроетен, провів їх реакцію з димедоном та одержав неописані раніше адукти Міхаеля. При дослідженні цих реакцій також виявлено вплив стеричного ефекту на трансформування нітрогрупи у цих реакціях. Встановлено, що в реакції 3-оксо-3,N-дифеніл-тіопріонаміду з нітроетенами формується дигідротіофеновий цикл, в результаті чого утворюються заміщені оксими тіофен-2-ону. При проведенні реакції між фенілацетонітрилом та 2-нітротіофеном показано, що, на відміну від літературних даних, у цій реакції утворюється (2-гідроксімінотіофен-3-іліден)ацетонітрил, тобто нуклеофіл атакує положення 3 тіофенового кільця, а не положення 5. З'ясовано, що такою ж є регіоселективність реакцій арилацетонітрилів із заміщеними 2-нітротіофенами. Варто звернути увагу, що дисертантом розроблено новий спосіб одержання заміщених оксимів тіофен-2-ону з 5-йод-2-нітротіофену та гетарилацетонітрилів.

Перспективним є використання інших типів метиленактивних сполук. Зокрема встановлено, що тієноноксими утворюються також в реакціях 2-нітро-5-йоднітротіофену з похідними малонової кислоти. Вперше у реакціях нітроетенів, що проходять з внутрішньомолекулярним відновленням нітрогрупи у результаті нуклеофільної атаки, крім заміщених ацетонітрилів, успішно використано інші СН-кислоти. На основі отриманих даних, власних спостережень та аналізу наукового доробку попередників Радя Н.І. запропонував спільний перехідний стан, через який проходить нітрогрупа при відновленні в досліджуваних реакціях.

**Практичне значення** дисертаційної роботи полягає у тому, що авто-ром знайдено умови проведення реакцій 1-нітроетенів з метиленактивними сполуками, які дозволяють одержувати нові адукти Міхаеля та/або оксими 2-фуранону. Це дозволило розробити доступні препаративні методики одностадійного синтезу нових оксимів 2-фуранону та 2-тіофенону. Слід зазначити, що до цих досліджень синтез цих сполук вимагали багатостадійних перетворень. Доступність синтезованих оксимів дає змогу вивчити їхні фармакологічні властивості, зокрема радикалпоглинаючу здатність.

Основні результати дисертаційної роботи Радя Н.І. опубліковані у 13 наукових працях: з них 6 статей (2 - у зарубіжних виданнях з високим імпаکت-фактором, 3 - у виданнях з переліку фахових видань України) та 9 тез наукових конференцій. Основні результати роботи доповідались на державних і міжнародних наукових конференціях.

Дисертаційна робота Радя Н.І. складається із вступу, трьох розділів (літературний огляд, один розділ, присвячений обговоренню результатів власних досліджень, експериментальна частина), списку використаних джерел (196 найменувань), висновків та додатків. Загальний обсяг дисертаційної роботи складає 157 сторінок., у т.ч. 9 таблиць, та 3 додатки.

*Вступ* містить всі необхідні складові частини і повністю відповідає існуючим вимогам.

У *першому розділі* дисертації (літогляді) проаналізовано роботи, що стосуються огляд літературних джерел, що стосуються тематики проведення асиметричної реакції Міхаеля, реакцій нітроетенів та нітроаренів з метиленактивними сполуками, що супроводжуються відновленням нітрогрупи.

У *другому розділі* проведено обговорення та глибокий аналіз результатів досліджень, проведених дисертантом. Автор з'ясував умови, в яких при взаємодії 2-арил-1-нітроетенів з 1,3-дикетонами утворюються циклічні фуран-2-он оксими. Встановлено, що незначна зміна температурних умов - підвищення температури проведення процесу на 7 °С призводить до кардинальної зміни складу продуктів реакції. Так, при 18°С як основний продукт реакції утворюються адукти Міхаеля, а при підвищенні температури до 25°С унаслідок подальших трансформацій останніх утворюються фуран-2-оноксими. Автор встановив, що спосіб обробки реакційної суміші при виділенні продуктів реакції суттєво впливає на результат реакції. Із суміші *син-* та *анти-*ізомерів, які утворюються у результаті реакції, автор зумів виділити індивідуальні *син-* та *анти-*ізомери, та з використанням двовимірної ЯМР

спектроскопії встановив їхню будову. Виявилося, що адукт Міхаеля може перетворюватися в у фуран-2-онокси, тобто можна припустити, що утворення оксимів з нітроетенів є каскадним процесом, що проходить через стадію утворення адукту Міхаеля. Синтезовані нові оксими з 2-(3,4-диметоксифеніл)нітроетену та 2-(4-трифторметилфеніл)нітроетену. Реакцією димедону з 2-фурил-, 2-тієніл- та 2-піразоліл-1-нітроетенів синтезовано нові адукти Міхаеля. Вперше хімічним способом отримано 2-фуранон оксими у реакції нітроетенів з нециклічних 1,3-дикетонів.

У цьому ж розділі показано можливість синтезу ряду тіофен-2-он оксимів з 5-заміщених-2-нітроетенів з арилацетонітрилами. Межі застосування реакції розширено до використання в ролі метиленактивних сполук похідних ціаноцтової кислоти, зокрема її естерів, амідів та малонодинтірилу. Цікаво, що авторів вдалося отримати оксими у реакції 5-йод-2-нітротіофену з діамідом та діанілідами малонової кислоти.

Заслуговує уваги спроба дисертанта запропонувати спільний механізм для реакцій нітроалкенів з циклічними 1,3-дикетонами з утворенням фураноксимів та 2-нітротіофену з ацетонітрилами, що призводить до утворення тієнооксимів, які, на його думку, мають ряд спільних рис. Автор проводить детальний аналіз відомих механізмів цих реакцій та літературних даних, присвячених окиснювальній здатності нітрогрупи та відновлювальним властивостям таких метиленактивних сполук, як 1,3-дикетони та ацетонітрилу. На підставі такого аналізу Радь Н.І. пропонує спільний для цих реакцій перехідний стан нітрогрупи в момент відновлення, яке на його думку відбувається шляхом одноелектронного перенесення від метиленактивного фрагменту до нітрогрупи. Запропоновано нові механізми проходження реакцій, які не суперечать отриманим експериментальними даними.

У третьому розділі наведено детальні експериментальні методики синтезу вихідних та цільових продуктів, подано їх фізико-хімічні характеристики, описи їх  $^1\text{H}$  ЯМР та  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрів, а також результати елементного аналізу.

У додатках наведено  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри нових сполук, подано результат рентгеноструктурного аналізу (2Z)-[(2Z)-2-(гідроксиіміно)-3(2H)-тієніліден](феніл)ацетонітрилу та [2-(Гідроксиламіно)-5-феніл-3(2H)-тієніліден](феніл)ацетонітрилу, наведено результати антимікробної активності (2E)-6,6-Диметил-3-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксиму та 3-(4-Трифторметилфеніл)-6,6-диметил-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксиму.

В цілому оцінка роботи є позитивною. Однак, слід зазначити ряд зауважень до роботи.

1. У табл. 2.1 наведено умови проведення реакції димедону з  $\beta$ -димедоном (температура, тривалість реакції, каталізатор). Однак, у тексті дисертації відсутнє обґрунтування вибору вказаних умов проведення реакції, а сам числовий ряд виглядає хаотичним. Аналогічне зауваження стосується також табл. 2.5 (с.58), у якій наведено умови проведення реакцій нітростирену з ацетил

ацетоном, та табл. 2.6 (с.60) з умовами циклізації сполуки 29. Крім того, незрозуміло, що має на увазі автор, використовуючи у колонках із заголовком «продукт» терміни «суміш», «складна суміш», «сполука № та інш»

2. Автор вказує, що оксим ба при розчиненні у концентрованій сульфатній кислоті або при додаванні тіоніл хлориду перетворюється у лактон 7 (с.49) і наводить імовірний хімізм цього перетворення (с.50). Однак, із запропонованої схеми незрозуміло, яку роль у цих перетвореннях відіграють сульфатна кислота або тіоніл хлорид, які автор використовує для проведення перетворення, оскільки вони відсутні на цій схемі. Крім того на вказаній схемі одна із сполук помилково називана амідом, хоча вона є гідроксиамідом.

3. Автором встановлено, що у присутності етилату натрію оксим ба перетворюється у сполуки 8а та 8б, які на думку автора «очевидно є сумішшю кислоти 8а та її солі 8б» (с.50). Однак підставою для такого твердження є лише дані  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів, що на мою думку є недостатнім. Для підтвердження будови сполук слід було використати хоча б кислотно-основне титрування.

4. У роботі значна увага приділена обговоренню механізму досліджуваних реакцій. Автором на підставі аналізу великого масиву літературних даних запропоновано новий механізм взаємодії нітроетенів з СН-кислотами, яка відбувається з відновленням нітрогрупи. Однак, цей імовірний механізм не підтверджено жодними експериментальними даними.

5. У роботі детально описано методики синтезу речовин. Для деяких речовин (5а, 6а, 6д, 7, 30 та інш) наведено декілька методик, у яких варіюються умови реакції. На мою думку, доцільно було у таких випадках сформулювати загальну методику синтезу, а конкретні умови проведення процесу викласти у таблиці.

6. У роботі трапляються невиправлені помилки набору, невдалі чи некоректні формулювання, але їх небагато.

Так, у тексті дисертації та у переліку умовних скорочень для позначення диметилсульфоксиду використовуються дві аббревіатури (ДМСО та DMSO), і у той же час немає позначення *ee* - енантіомерний надлишок (с.10) та інш.

Не зовсім зрозуміло, що автор має на увазі, вживаючи термін «використовували у соляному розчині» (с.18).

Для характеристики смуг поглинання у ІЧ спектрах автор використовує різні одиниці виміру -  $\text{cm}^{-1}$  та мкм (с.20), що незручно для співставлення даних спектрів.

При обговоренні методів синтезу речовин некоректно використано ряд спрощених назв сполук. Так, продукт конденсації пентаацетилглюкози з нітрометаном названо «нітроетеном» (с 23, с.26), а продукт реакції цієї сполуки з димедоном - фураноксимом, що містив поліацильний фрагмент глюкози» (с.43)

На с.40 не наведено формулу сполуки 5б, утворення якої обговорюється у тексті роботи. Там же, обговорюючи методики синтезу сполуки 6б, автор використовує вираз «додали кілька крапель оцтової кислоти». Очевидно, оцтову кислоту використовували для нейтралізації каталізатора - метилату натрію,

кількість якого у реакційній суміші не вказана. Правильніше було вказати значення рН реакційної суміші після додавання кислоти.

На с.51 присутній невдалий вираз «...амід, який гідролізує до її кислоти».

На с.54 автор обговорює невдалу спробу синтезу сполуки 15, однак на схемі реакції вказано лише вихідні речовини.

Сполука N,N-діетилетан-1,2-діамін (с.59) помилково названа триетиламіном. Також допущена опіску у написанні формули несиметричного діаміду квадратної кислоти 35, який автор в подальшому використовував як асиметричний каталізатор реакції Міхаеля. У формулі 35 замість бензильного радикалу вказано фенільний. Також, на мій погляд, було б доцільно детальніше обговорити умови синтезу цієї сполуки.

Наведені зауваження не впливають на основні результати і висновки роботи і не применшують її наукового рівня.

Основні положення і висновки дисертації достатньо аргументовані і обґрунтовані. Їхня достовірність підтверджена експериментальними даними, які одержано із застосуванням хімічних та фізико-хімічних методів. Склад і будову сполук, синтезованих вперше, підтверджена спектральними методами (одно- та двовимірними ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ , ІЧ для всіх нових сполук), елементним аналізом та рентгеноструктурними дослідженнями. Висновки не протирічать сучасним теоретичним положенням органічної хімії.

Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.

Таким чином, актуальність проблеми, великий об'єм виконаних досліджень, новизна, методичний рівень, наукове і практичне значення одержаних результатів, що мають як теоретичне, так і практичне значення, дають право стверджувати, що дана робота відповідає вимогам МОН України, які ставляться до робіт на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук, зокрема п.п.9,11,12 положення про "Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", а її автор **-Радь Назар Іванович** заслуговує присудження йому ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент  
доктор хімічних наук,  
доцент кафедри органічної хімії  
Національного університету  
«Львівська політехніка»

О.І. Гевусь

Підпис д.х.н., доц. Гевуся О.І. засвідчую  
Вчений секретар Національного університету  
"Львівська політехніка "



Р.Б. Брилинський