

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертацію

Максима Володимировича Шегедина

“Синтез заміщених тіофенів на основі продуктів арилювання функціоналізованих олефінів та їхні перетворення”,
подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю
102 “Хімія”

Актуальність дослідження. Хімія тіофену є однією з підвалин сучасної медичної хімії і слугує важливим інструментом у пошуку та створенні нових біологічно активних сполук широкого спектру дії та у подальшому створенні ліків на їх основі. Сьогодні кількість введених у медичну практику лікарських засобів, які містять у своїй структурі ядро тіофену, оцінюється сотнями і ця кількість зростає. Зараз відомо, що заміна бензольного ядра в біологічно активних сполуках тіофеновим циклом мало впливає на активність отриманих таким чином нових сполук і цей підхід відкриває нові можливості для розширення хімічного простору та дизайну перспективних кандидатів для скринінгу. З цієї причини тіофеновий цикл вважають біоізомерним до бензольного і, з огляду на це, тіофени та арилтіофени відносять до привілейованих класів сполук в медичній хімії.

З іншого боку, важко оминати увагою важливе значення сполук тіофену для матеріалознавства. Стрімкий розвиток органічної оптоелектроніки в останні роки багато чим завдячує успіхам у дослідженні та застосуванні похідних тіофену у цій галузі. Зокрема, як «малі» молекули так і полімерні матеріали, сконструйовані на основі тіофену, широко застосовують як р- та n-напівпровідники в органічних або гібридних (опто)електронних пристроях, таких як сонячні батареї, світлодіоди, польові транзистори, лазери, сенсори тощо. Безумовно, подальший розвиток цих технологій буде істотно залежати від розробки нових та практично доступних синтетичних схем для молекулярного дизайну і, відповідно, ефективного конструювання необхідних для таких цілей сполук.

Зважаючи на значний практичний інтерес, над синтезом та дослідженнями тіофенових сполук працює значна кількість провідних наукових груп у всьому світі, а результати таких досліджень публікують у топових журналах з хімії, фізики, фармації та медицини. Наприклад, у цьому році (2022) в журналі Американського хімічного товариства *Journal of Medicinal Chemistry* немає жодного номера, в якому так чи інакше не були б представлені синтез та біологічні дослідження похідних тіофену.

Загалом, хімія тіофену зараз є достатньо добре дослідженою та вивченою, але розробка нових ефективних та дешевих методів конструювання тіофенового ядра, а також синтез нових і перспективних сполук тіофенового ряду малостадійними та високопродуктивними методами, чому присвячена ця дисертаційна робота, безумовно, є актуальною та важливою проблемою в сучасних реаліях. Зокрема, про значний інтерес світової наукової спільноти до

цієї тематики свідчать публікації автора за темою дисертації у високорейтингових виданнях, які належать до першого квартилю (Q1): *Eur. JOC, Synthesis*.

Ступінь наукової обґрунтованості результатів, сформульованих у роботі, їх наукова новизна. Будову синтезованих речовин надійно підтверджено за допомогою належного комплексу спектральних методів (^1H , ^{13}C ЯМР- та ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія), елементного та, у деяких випадках, рентгеноструктурного аналізу. Запропоновані механізми реакцій ґрунтуються на загальновідомих принципах проходження хімічних реакцій, літературних даних та досвіду автора і є достатньо обґрунтованими. Все це дає змогу вважати, що отримані автором результати та висновки сформульовані на цих підставах є новими, достовірними, логічними та належно обґрунтованими.

Дисертаційна робота Шегедина М. В. містить нові підходи до синтезу практично важливих похідних тіофену, які ґрунтуються на застосуванні продуктів бромарилування 2-хлоропропіонітрилів чи 2-хлоракрилатів як прихованих 1,3-діелектрофілів у реакціях з алкілтіолами, у результаті чого отримано низку 2-функціоналізованих 3-аміно- чи 3-гідрокси-5-арилтіофенів. Особливо варто відзначити розроблений автором новий доміно-процес, використаний для синтезу тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів. Ще однією «родзинкою» дисертаційної роботи є застосування синтезованих вищеописаним методом 5-арил-3-амінотіофенів в реакції бромарилування з похідними α -хлоракрилової кислоти та подальшою циклізацією продуктів у бістіофени. Слід зазначити, що таке подвійне застосування послідовностей реакцій арилуювання/циклізація є доволі неординарним. Крім того варто відзначити непогані виходи цільових сполук на всіх стадіях реалізації такого підходу.

У дисертаційній роботі детально досліджені реакції діазосолей отриманих, з 3-аміно-5-арилтіофенів в синтезі азосполук та встановлено, що у випадку коли у положенні 2 тіофенового циклу перебуває амідна група, то відбувається внутрішньомолекулярна циклізація з утворенням достатньо стабільних тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-онів. Автор ретельно вивчив також реакції 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арилтіофенів з електрофільними реагентами, які відбуваються по тіофеновому ядру. На базі цих даних розроблено метод синтезу представників оригінальної тієно[3,4-*d*]тіазольної гетероциклічної системи. Також необхідно відмітити детальне вивчення умов реакцій між бромацетоном чи метил хлорацетатом та метиловими естерами 3-гідрокси-5-арилтіофен-2-карбонових кислот. Як з'ясував автор, напрямок реакцій суттєво залежить від умов їх проведення. Зокрема, в ацетоні за наявності карбонату калію утворюються звичні продукти алкілювання за гідрокси-групою. В той же час, при нагріванні реагентів в етиловому чи метиловому спиртах за наявності надлишку відповідного алкоголяту натрію реакція не зупиняється на утворенні продукту алкілювання, а відбувається дегідроциклізація інтермедіатів та утворюються 3-гідрокси-5-арил-2-*R*-тієно[3,2-*b*]фурані. Не можна оминути

увагою також те, що автор розробив підходи до синтезу низки нових сполук, в яких тіофеновий фрагмент поєднано в ансамблі гетероциклів з тетразолом, 2-імінотіазолідин-4-оном та піразином.

Структура і зміст дисертації. Результати дисертації відображені у 11 публікаціях: п'яти статтях (дві у Scopus та Web of Science (квартиль Q1), три у фаховому виданні України) та у шести матеріалах і тезах міжнародних та всеукраїнських конференцій.

Дисертація складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел інформації (215 посилань) та трьох додатків. Загальний обсяг дисертації 263 сторінки, основна частина її складає 221 сторінку.

У *вступі* обґрунтовано актуальність обраної тематики, сформульовано мету роботи та задачі дослідження, подано коротку характеристику результатів дослідження, ступінь їх апробації та публікації.

У *першому розділі* дисертації викладено огляд літератури, в якому систематично розглянуто відомі методи конструювання 3-аміно і 3-гідрокситіофенів та шляхи їх подальшої модифікації. Також у цьому розділі розглянуто шляхи застосування продуктів реакцій аніонарилювання олефінів у синтезі гетероциклічних сполук. У цьому розділі вдало підібрано літературу, яка включає як історично важливі наукові праці, так і досягнення останніх років.

У *другому розділі* дисертації детально обговорено результати проведених експериментів. Автор провів систематичні дослідження реакцій бром- та хлор-арилування заміщених 2-хлоропропіонітрилів чи 2-хлоракрилатів та застосував одержані продукти у синтезі функціоналізованих 3-аміно та 3-гідрокситіофенів. Модифікацією 3-аміно та 3-гідрокситіофенів отримано чималі ряди нових, раніше не відомих сполук. У цьому розділі наведено та обговорено запропоновані механізми нових реакцій, судження автора стосовно напрямку перебігу реакцій і особливостей хімічної поведінки досліджуваних сполук та перспективи подальшого практичного застосування синтезованих речовин.

У *третьому розділі* дисертації (експериментальна частина), наведено умови проведення вимірювань та реакцій. Представлено опис методик синтезів, виходи, константи, дані елементного аналізу, ІЧ та ЯМР ^1H та ^{13}C спектри синтезованих сполук. Для відомих речовин наведено необхідні посилання.

У *додатках А-В* наведено копії ^1H та ^{13}C ЯМР спектрів представників практично всіх класів синтезованих сполук, достатньо вичерпно представлено дані рентгеноструктурного аналізу, виконані для кристалів сполуки **16a**, наведено список опублікованих праць автора за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації.

Практичне значення наукових результатів. Розроблено недорогий двостадійний метод синтезу 5-арил-3-аміно/гідрокситіофенів, який дає змогу

отримувати цільові сполуки з замісниками в арильному фрагменті, які іноді важко одержати іншими методами. Розроблено синтетично привабливі методи конструювання нових конденсованих похідних тіофену чи ансамблів гетероциклів: тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-онів, тієнілімінотіазолідин-4-онів, тієно[3,4-*d*]тіазолів, тетразолілтіофенів, тієно[3,2-*b*]фуранів та тієно[2,3-*b*]піразинів. Варто зауважити, що виходи таких сполук високі, а вихідні реагенти є комерційно доступними реагентами. Такі підходи і методи однозначно збагатили арсенал методів сучасної органічної хімії.

Розроблені автором способи синтезу низки класів сполук придатні для створення обширних комбінаторних баз даних для біоскринінгу. Зокрема, зважаючи на високий потенціал у плані біологічної активності синтезовані ряди нових амідів 5-арил-3-амінотіофен-2-карбонових кислот, безпосередньо придатні для проведення біоскринінгу, пошуку перспективних кандидатів для подальших досліджень – сполук-лідерів та знаходження закономірностей будова – біологічна активність.

Відомості про дотримання академічної доброчесності. У дисертації та наукових публікаціях Шегедина М.В. не виявлено порушень академічної доброчесності.

Зауваження до дисертації.

- 1) Зважаючи на можливості та широку палітру методів сучасного органічного синтезу, а також на той факт, що структурно схожа сполука AZD 7762 (стор. 21) вже пройшла доклінічні дослідження і є комерційним (Sigma-Aldrich) препаратом, навряд чи можна погодитися з твердженням (стор. 68) про те, що сполуки із серій **9**, **11A-D** неможливо синтезувати іншими методами.
- 2) У літературному огляді на сторінках 52–53 наведено спроби попередників одержати 3-гідрокситієно[3,2-*b*]фурани циклізацією структурно схожих до досліджуваних автором сполук, проте вони зазнали невдачі, а автор отримав сполуки **55** та **56** з добрими виходами (стор. 93–94). З чим це пов'язано? Чи були спроби провести циклізації сполук **54** в **55** у знайдених автором умовах?
- 3) У спектрах ¹H ЯМР сполук **42** протони метиленової групи імінотіазолідиндіонового циклу дають два дублети, а для сполук **40**, **41** цього не спостерігали. Чи може бути інше пояснення цим фактам від наведеного в дисертації (стор.87)?
- 4) На стор. 83 вказано, що атом водню гідроксигрупи в азобарвнику **33** резонує в ¹H ЯМР спектрі при 16.28 м.ч. що є результатом утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між гідроксигрупою та атомом кисню естерного угруповання тіофенового ядра. У такому випадку мав би утворитися 10-членний цикл. Варто було порівняти отриманий спектр з літературними даними для добре відомих та вивчених

азобарвників 1-азо-2-нафтолового ряду, які не містять у своїй структурі акцепторів водневого зв'язку.

- 5) На рис. 2.1 (стор. 84) наведено спектри поглинання азобарвника **33** за різних рН середовища. В обговоренні результатів цих досліджень не пояснено, чому азобарвник **33** найліпше поглинає при рН 3, а найгірше – при рН 8.
- 6) З експериментальної частини видно, що сполуки **32** утворюються у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів, проте в обговоренні результатів експерименту (стор. 83) цьому факту не приділено уваги.
- 7) В експериментальній частині на сторінці 99 наведено опис ¹H ЯМР спектру сполуки **4Ba**, в якому сигнали протонів метиленової групи є діастереотопними як і у випадку сполук **4A**. Цю особливість автор не коментує.
- 8) При описі ЯМР спектрів синтезованих сполук в експериментальній частині варто було притримуватися одного стилю.
- 9) Чи дійсно в сполук **55c,e**, **56a-e** та сполук **53d**, **54a,b** однакові температури плавлення?
- 10) В описі методик синтезу сполук **49** та **50** (стор.180 та 182 відповідно) вжито невдалий вираз «В синтезі використовували техногію Шленка». У роботі зустрічаються помилки комп'ютерного набору.

Наведені зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Максима Шегедина.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим нормам. Вважаю, що дисертація Шегедина М.В. «Синтез заміщених тіофенів на основі продуктів арилювання функціоналізованих олефінів та їхні перетворення» є завершеною науковою працею, яка містить низку нових, актуальних та достовірних результатів, що свідчать про її складність, систематичність та важливе значення для органічної хімії. Дисертація повністю відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. “Про затвердження Вимог до оформлення дисертації” (з наступними змінами) та “Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 р., а її автор, Шегедин М. В., заслуговує присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 “Хімія”.

Рецензент

кандидат хімічних наук,
старший науковий співробітник
кафедри органічної хімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка

Р. З. Литвин