

**РЕЦЕНЗІЯ**  
**на дисертацію**  
**Шегедина Максима Володимировича**  
**“Синтез заміщених тіофенів на основі продуктів арилювання**  
**функціоналізованих олефінів та їхні перетворення”,**  
**подану на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань**  
**10 “Природничі науки” за спеціальністю 102 “Хімія”**

**Актуальність дослідження.** Прогрес розвитку хімії гетероциклічних сполук зумовлений значною мірою доступністю та варіативністю високореакційноздатних ациклічних попередників, які використовуються у різноманітних циклізаціях. Тому розробка нових підходів до синтезу таких сполук є актуальним завданням органічної хімії.

Тіофеновий цикл часто зустрічається як в сполуках природного походження, так і в речовинах, які становлять значний синтетичний інтерес при отриманні більш складних цільових молекул. Серед сполук тіофенового ряду особливе місце займають 3-аміно- та 3-гідроксипохідні – вони входять до складу багатьох лікарських засобів, пестицидів, технічно важливих матеріалів. Стрімкий розвиток фармацевтичної, медичної хімії та хімії матеріалів зумовлює потребу в одержанні та дослідженні нових сполук такого типу, вивченні нових підходів до їхнього синтезу та модифікації.

Взаємодія арилдіазонієвих солей з ненасиченими сполуками в умовах реакції Меєрвейна є зручним і доступним методом одностадійного синтезу біфункційних реагентів для подальшого отримання гетероциклічних сполук різної будови. Застосування нових субстратів у реакції Меєрвейна відкриває доступ до ширшого кола ациклічних попередників, які використовуються в синтезі, зокрема 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів. Продукти галогенарилювання 2-хлоракрилонітрилу, 2-метил-3-хлоракрилонітрилу та метил 2-хлоракрилату є синтетичними еквівалентами С-3 синтону і використовуються у конструюванні тіофенового циклу з аміно- та гідроксигрупами. В дисертаційній роботі успішно здійснено гетероциклізації таких продуктів галогенарилювання з різноманітними сполуками, що збагатило хімію тіофену новими реагентами та новими синтетичними підходами. Також, не менш важливим аспектом даної роботи, є можливість модифікації отриманих 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів, що дає змогу отримувати ще складніші тіофеновісні цільові структури.

**Ступінь наукової обґрунтованості результатів, сформульованих в роботі, їхня наукова новизна.** Одержані результати є науково обґрунтованими і достовірними, оскільки повністю підтверджуються надійними та взаємодоповнюючими експериментальними методами досліджень. Напрями перебігу реакцій та будова нових сполук доведені сучасними фізико-хімічними методами ( $^1\text{H}$ - та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгено-структурний аналіз), що забезпечує достовірність наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації. Одержані результати апробовано у вигляді доповідей на конференціях різного рівня та засвідчено під час рецензування публікацій у наукових журналах.

Доведено ефективність застосування не описаних раніше продуктів реакції Меєрвейна – 3-арил-2-бромо-2-метил-3-хлоропропіонітрилів, нітрилів і метилових естерів 3-арил-2-бромо-2-хлоропропанових кислот, як C-3 синтонів для конструювання 2-функціоналізованих 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арил-(гетарил)тіофенів в умовах реакцій Торпа-Циглера і Фіссельмана. Показано зручність такого підходу до формування тіофенового ядра при використанні різних функціоналізованих меркаптанів, а також можливість введення арильних замісників у положення 5 тіофенового циклу, які важко або навіть неможливо ввести іншими методами.

Отримані 3-аміно(гідрокси)тіофени виявились зручними прекурсорами для побудови різноманітних тіофеновмісних сполук, зокрема заміщених тієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)діонів, тієно[3,4-*d*]тіазол-2-амінів, тієно[3,2-*d*]-[1,2,3]триазин-4(3*H*)-онів та 3-гідрокси-5-арил-2-*R*-тієно[3,2-*b*]фуранів.

**Структура і зміст дисертації.** Результати дисертації відображені у 11 публікаціях: п'яти статтях (дві індексовані в міжнародних наукометричних базах даних Scopus та Web of Science, три у фаховому виданні України) та матеріалах і тезах трьох міжнародних і трьох всеукраїнських конференцій.

Дисертація складається з анотації, вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел, трьох додатків з копіями рисунків спектрів  $^1\text{H}$ - та  $^{13}\text{C}$  ЯМР синтезованих сполук, даними рентгеноструктурних досліджень, описом публікацій і участі у конференціях. Загальний обсяг дисертації 263 сторінки.

У *вступі* обґрунтовано актуальність обраної теми дослідження, показано зв'язок дисертаційної роботи з державною темою дослідження на кафедрі органічної хімії. З'ясовано основну мету і завдання роботи, виділено об'єкти і предмети дослідження та описано методи, які використовувалися в процесі наукової роботи. Висвітлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У *розділі 1* розкрито та систематизовано основні методи синтезу заміщених 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів, відомі з літератури, а також продемонстровано можливі шляхи здійснення модифікації таких сполук. *Підрозділ 1.3* присвячений отриманню продуктів аніонарилювання функціоналізованих олефінів та синтезу гетероциклічних сполук на їхній основі.

*Розділ 2* висвітлює результати проведених експериментів. На початку розділу обговорено практичне значення заміщених 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів, що зумовлено, у першу чергу, широким спектром їхньої біологічної активності. Далі проаналізовано вже відомі методи синтезу 3-амінотіофенів та зіставлено з обраним автором методом синтезу. Показано можливість отримання продуктів бромарилування 2-хлоракрилонітрилу та оптимізовано умови проведення реакції. Автор висвітлює взаємодію отриманих продуктів бромарилування з різноманітними меркаптанами, що дозволило отримати значну кількість 3-амінотіофенів з широкою варіативністю замісників в 2 та 5 положеннях. Запропоновано як двостадійний, так і однореакторний синтези таких сполук. Також автором описано можливість варіативності маркаптохідних, що дозволить провести тандемну циклізацію з утворенням

тієнопіридиндіонів. Обговорено методи синтезу 3-гідрокситіофенів, описані в літературі, та порівняно їх з методом обраним дисертантом. Наведено умови одержання заміщених 3-гідрокситіофенів на основі продуктів бромарилювання метил 2-хлоракрилату. Розкрито можливості модифікації 3-амінотіофенів, зокрема синтез арилдіазонієвих солей на основі метил 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбоксилатів та введення тіофенового фрагменту в 5 положення 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів. Також досліджено отримання гідразонів та азобарвника на основі тієнілдіазонієвих солей. Цікавою особливістю діазосолей, синтезованих на основі амідів 3-амінотіофен-2-карбонових кислот, є їхня самочинна циклізація у тієнотриазинони. Автор також отримав ацетаміди та хлор ацетаміди з 3-амінотіофенів та опрацював синтез 3-(2-R-5-арилтіофен-3-іл)-2-імініотіазолідин-4-онів на основі одержаних хлорацетамідів. Додатково обговорено особливості структури тієно-2-імініотіазолідин-4-онів на основі даних спектроскопії  $^1\text{H}$  ЯМР. Детально досліджено реакції електрофільного заміщення 3-амінотіофенів та показано, що у випадку здійснення реакції роданування утворюються продукти внутрішньомолекулярної циклізації – заміщені тієно-2-амінотіазоли. Дисертантом реалізовано реакцію відновлення 3-аміно-2-нітротіофенів та показано можливість взаємодії отриманих діамінотіофенів з дикарбонільними сполуками. Досліджено синтез тієнілтетразолів на основі 3-аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрилів та їх хімічні перетворення. Також дисертант показав можливість модифікації гідроксильної групи 3-гідрокситіофенів, зокрема циклізацію алкільованих похідних у тієнофурани. Крім того реалізовано електрофільне заміщення хлору у вільне положення гідрокситіофенового циклу.

*Розділ 3* містить опис методик, фізичні константи, дані елементного аналізу та результати спектральних досліджень синтезованих сполук.

*Висновки* до дисертаційної роботи підсумовують і узагальнюють проведені автором дослідження синтезу 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів на основі продуктів арилювання функціоналізованих олефінів та їхніх перетворень.

**Практичне значення наукових результатів.** Практичне значення роботи полягає в одержанні вагомих результатів, що стосуються розробки підходу до синтезу 2-заміщених 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арил(гетарил)тіофенів на основі продуктів реакції Меєрвейна. Показано можливість використання нітрилів та метилових естерів 3-арилдигалогенопропанових кислот в реакціях циклізації Торпа-Циглера і Фіссельмана при взаємодії з різноманітними меркаптопохідними. Встановлено можливість введення широкого спектру замісників в 5 та 2 положення тіофенового циклу, які визначаються використаними вихідними анілінами та меркаптанами.

Запропоновано використання синтезованих 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів як будівельних блоків для конструювання конденсованих гетероциклічних систем – сполук з тієно[3,2-*b*]піридиновим, тієно[3,4-*d*]-тіазольним, тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазиновим та тієно[3,2-*b*]фурановими скелетами. Розроблені методи синтезу придатні для створення комбінаторних бібліотек похідних 3-аміно- та 3-гідрокситіофену, перспективних для дослідження їхньої біологічної активності.

**Відомості про дотримання академічної доброчесності.** У дисертації та наукових публікаціях Шегедина М. В. відсутні порушення академічної доброчесності.

### **Зауваження до дисертації.**

1. Відсутність нумерації сполук на схемах реакцій у розділі 1 дещо ускладнює сприйняття викладеного матеріалу.

2. Автор дисертації ставить перед собою мету – дослідити можливість проведення реакцій аніонарилювання арил- та гетарилдіазонієвими солями хлороакрилонітрилів та метил 2-хлороакрилату (с. 18), проте, в основному обмежується детальним вивченням лише реакції бромарилування.

3. На рисунку спектру  $^1\text{H}$  ЯМР (с. 72) варто було б навести структуру єнольної форми тієнопіридиндіону **16a**.

4. У роботі не наведено даних досліджень синтезованих сполук на біологічну активність, хоча автор дисертації неодноразово вказує на структурну схожість синтезованих ним заміщених тіофенів з відомими медичними препаратами та біологічно активними субстанціями.

Усі наведені зауваження не впливають на позитивну оцінку дисертації і можуть бути предметом подальших досліджень автора.

### **Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

Вважаю, що дисертація Шегедина М. В. “Синтез заміщених тіофенів на основі продуктів арилювання функціоналізованих олефінів та їхні перетворення” є завершеним науковим дослідженням, виконана на високому науковому рівні, а отримані результати наукових досліджень є вагомим внеском в розвиток хімії гетероциклічних сполук.

Дисертаційна робота 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 року, а її автор Шегедин Максим Володимирович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 “Хімія”.

Рецензент –  
кандидат хімічних наук, доцент,  
доцент кафедри органічної хімії  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка

Р.Л. Мартяк