

РІШЕННЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ВЧЕНОЇ РАДИ ПРО ПРИСУДЖЕННЯ СТУПЕНЯ ДОКТОРА ФІЛОСОФІЇ

Спеціалізована вчена рада ДФ 35.051.062 Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України, м. Львів, прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» на підставі прилюдного захисту дисертації «Синтез заміщених тіофенів на основі продуктів арилювання функціоналізованих олефінів та їхні перетворення» за спеціальністю 102 «Хімія» 22 серпня 2022 року.

Шегедин Максим Володимирович, 27.07.1994 року народження, громадянин України, освіта повна вища. У 2018 році закінчив Львівський національний університет імені Івана Франка та здобув ступінь магістра за спеціальністю «Хімія» та отримав професійну кваліфікацію «Хімік. Викладач».

З вересня 2018 р. і до сьогодні навчається в аспірантурі кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка (денна форма навчання).

Дисертацію виконано на кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України, м. Львів.

Науковий керівник: **Остап'юк Юрій Володимирович**, кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної хімії, Львівського національного університету імені Івана Франка, м. Львів.

Здобувач має 11 наукових публікацій за темою дисертації, з них 2 статті у періодичних наукових виданнях інших держав (квартиль Q1), 3 статті у наукових фахових виданнях України, 0 монографій:

1. Batsyts, S. 2-Bromo-2-chloro-3-arylpropanenitriles as C-3 Synthons for the Synthesis of Functionalized 3-Aminothiophenes / S. Batsyts, **M. Shehedyn**, E. A. Goreschnik, M. D. Obushak, A. Schmidt, Y. V. Ostapiuk // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 2019, № 48. – P. 7842–7856. DOI: 10.1002/ejoc.201901512. **Квартиль – Q1**;
2. Ostapiuk, Y. V. Bromoarylation of Methyl 2-Chloroacrylate under Meerwein Conditions for the Synthesis of Substituted 3-Hydroxythiophenes / Y. V. Ostapiuk, **M. Shehedyn**, O. V. Barabash, B. Demydchuk, S. Batsyts, C. Herzberger, A. Schmidt // Synthesis. – 2022. – Vol. 54, №03. – P. 732–740. DOI: 10.1055/s-0040-1719849. **Квартиль – Q1**
3. **Шегедин М.** Синтез 3-феніл-6-(R-феніл)тієно[3,2-d][1,2,3]триазин-4(3H)-онів / **М. Шегедин**, М. Кравець, Ю. Остап'юк / Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2017. – Вип. 58, Ч. 2. – С. 308–312.

У дискусії взяли участь голова і члени спеціалізованої вченої ради та присутні на захисті фахівці:

1. Сливка Юрій Іванович, доктор хімічних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник кафедри неорганічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка, без зауважень.

2. Чорноус Віталій Олександрович, доктор хімічних наук, професор, професор кафедри медичної та фармацевтичної хімії Буковинського державного медичного університету, надав позитивний відгук із зауваженнями:

1. На стор. 52 автор пропонує механізм С-алкілювання 3-гідрокситіофену, який полягає у відриві натрієм протону у положенні 5 тіофенового ядра, хоча більш ймовірним є взаємодія натрію з групою ОН і наступним алкілюванням стабілізованої «енольної» форми гідрокситіофену.

2. Автор стверджує, що при зберіганні у темряві сполук **18** відбувається повна ізомеризація Z-ізомера у E-ізомер, а зберігання при сонячному освітленні приводить до зворотнього процесу (стор. 75). Не зовсім зрозуміло, чим зумовлена така трансформація і яку роль (згідно тексту) тут відіграє сонячне світло.

3. Сполуки типу **11** (стор. 122) автор називає «2-(морфолін-4-ілкарбоніл)-5-арилтіофен-3-аміни», хоча нітрили цих 3-амінотіофен-2-карбонових кислот **14** далі по тексту вже мають назву «3-аміно-5-арилтіофен-2-карбонітрили» (стор. 135)

4. Не зовсім зрозумілою є використання автором комбінованої цифровобуквенної нумерації для частини сполук, що ускладнює сприйняття матеріалу.

5. Зважаючи на потенційно високу біодоступність похідних тіофену, варто було б дослідити деякі види біологічної активності синтезованих сполук.

6. Дисертаційна робота написана гарною українською мовою з використанням сучасних наукових термінів, проте у тексті зустрічаються помилки та невдалі вирази: «замішених», «дизаміщенні», стор. 27; «становлянь» стор. 31; «біблотек», стор.32; «дабету», стор. 40, «найбільш очевидними ненасиченими субстратами», стор. 62, «доноруючим впливом», стор. 70, тощо.

3. Стасевич Марина Володимирівна, доктор хімічних наук, професор, професор кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», Інституту хімії та хімічних технологій, надала позитивний відгук із зауваженнями:

1. На стор. 70-71 дисертаційної роботи представлено ймовірний механізм формування сполук **14Aa-Bg** через утворення NaHS при 40-55 °С, свідченням утворення якого є «...виділення диметиламіну з реакційної суміші». Проте, у тексті дисертації цей процес не уточнюється, як саме. Чи дисертант не розглядав можливості впливу світла на ДМФА або іншого варіанту ймовірного механізму проходження реакції? Чи проводили взаємодію сполук **5a-g** безпосередньо з натрію гідросульфідом?

2. Для сполуки **33** (стор. 83) цікавим є факт фіксації у розчині ДМСО- d_6 синглетного сигналу протону у дуже слабкому полі при 16.28 м.ч. Дисертант ідентифікує цей сигнал, як протон гідроксильної групи. Зазвичай, сигнал гідроксильної групи резонує у межах 10-12 м.ч. (*Dyes and Pigments*, 2012, 92, 1308-1313; *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 2345-2348). Незважаючи на те, що сполука **33** одержана класичною реакцією азосполучення, для деяких інших систем (*New J. Chem.*, 2016, 40, 9370-9379; *Dyes and Pigments*, 2006, 72, 208-211; *Res. J. Chem. Sci.*, 2016, 6, 11-14) для продуктів реакції у розчинах ДМСО- d_6 фіксувалося утворення гідразонової форми за рахунок формування сильного внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між С=О та NH групами, у результаті чого сигнал протону NH-групи був зміщений у слабке поле при 14-17 м.ч. Тому, щоб дослідити цей факт детальніше, для сполуки **33** доцільно було б записати ще спектр ЯМР ^1H у CDCl_3 , а також ЯМР ^{13}C .

3. Для сполук **5c,d** (стор. 64) зазначено утворення суміші Z/E-ізомерів, але їхнє співвідношення не вказано на стор. 100, 101.

4. Для гідразонів **32a-d** (стор. 83) у тексті дисертації не обговорюється їхня геометрична ізомерія.

5. Для амідів меркаптооцтової кислоти **10B-E, G** (стор. 68), які є відомі у літературі (*J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2019, 34, 250-263; *Ukr. Bioorg. Acta*, 2007, 5, 56-61; *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, 34(12), 1023-1034; *Indian J. Chem. - Inorg. Phys. Theor. Anal. Chem.* (1978), 16A(11), 994-6; Jacobson, Alan et al., *World Intellectual Property Organization, WO2010033360 A1*, 2010), як у розділі 2, так й в експериментальній частині (стор. 105), відсутні посилання на роботи, в яких вони були одержані раніше.

6. У тексті дисертації у розділі 2 (крім рис. 2.1) відсутні підписи до рисунків спектрів ЯМР ^1H (стор. 72-75, 80, 88, 93).

7. Для схем 2.1-2.5 у розділі 2 наведена нумерація, у той час, як інші схеми розділу її не мають.

8. Зустрічаються орфографічні помилки (стор. 106, 155) та помилки пунктуації (стор. 18, 34, 45, 47, 65, 70, 75, 90), а також невдалі вирази («застосовність», «зачасту», «багрового кольору», «брудно-білі кристали»).

4. Мартяк Роман Львович, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка, надав позитивну рецензію із зауваженнями:

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 ^1H ЯМР (с. 72) варто було б навести структуру енольної 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.

5. Литвин Роман Зіновійович, кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка, надав позитивну рецензію із зауваженнями:

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 технологію Шленка». У роботі зустрічаються помилки комп'ютерного набору.

Вищезазначені зауваження в загальному не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи Шегедина Максима Володимировича та можуть бути розглянуті в подальших дослідженнях автора.

Загальна оцінка роботи і висновок. Дисертаційна робота Шегедина Максима Володимировича на тему «Синтез заміщених тіофенів на основі продуктів арилювання функціоналізованих олефінів та їхні перетворення» є завершеним і самостійним науковим дослідженням, що розглядає актуальні проблеми хімії гетероциклічних сполук та похідних тіофену зокрема. В праці описано зручність та ефективність застосування реакції бромарилування нітрилів та естерів хлороакрилових кислот для побудови різноманітних функціоналізованих похідних 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арилтіофену і низки тіофенвмісних систем на їхній основі.

У дисертаційній роботі Шегедина Максима Володимировича та його наукових публікаціях не виявлено порушень академічної доброчесності. Достовірність результатів підтверджена сучасними та взаємодоповнюючими експериментальними методами досліджень. Напрями перебігу реакцій та будова нових сполук підтвержені сучасними фізико-хімічними методами (^1H ЯМР,

ЯМР ¹³C, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз), що забезпечує достовірність наукових положень та висновків, сформульованих у дисертації.

Практичне значення одержаних результатів полягає у відкритті зручних препаративних шляхів для отримання заміщених тіофенів та тіофеновмісних гетероциклів, а також їхньої модифікації. Синтезовано бібліотеки сполук, перспективних для дослідження біологічної активності.

За обсягом і змістом, актуальністю, новизною та практичним значенням результатів робота відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44), а її автор, **Шегедин Максим Володимирович**, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Результати відкритого голосування:

«За» – 5 членів ради,

«Проти» – 0 членів ради.

На підставі результатів відкритого голосування спеціалізована вчена рада ДФ 35.051.062 Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України, м. Львів, присуджує **Шегедину Максиму Володимировичу** ступінь доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Голова спеціалізованої
вченої ради ДФ 35.051.062



ст. досл. Юрій СЛИВКА

