

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу *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 теми дослідження

Впродовж останніх двох десятиліть органічна хімія демонструє один із найліпших показників динаміки розвитку серед природничих наук. Велика кількість публікацій, у яких висвітлюються здобутки цієї галузі, новітні технологічні рішення, ключовими елементами яких є штучно створені органічні молекули, ефективні схеми лікування хвороб, що ґрунтуються на використанні нових типів синтетичних препаратів - все це є свідченням значного вкладу органічної хімії у сучасний прогрес.

Органічний синтез є одним із ключових розділів органічної хімії та ефективним інструментом, що використовується при конструюванні органічних молекул з наперед визначеними властивостями, необхідних для вирішення важливих наукових завдань. І серед найбільш перспективних напрямків цього розділу органічної хімії є синтез гетероциклічних сполук. Завдяки своїм особливим властивостям і поширеності у природі цей клас органічних речовин є джерелом не лише нових лікарських препаратів, але й нових фотолюмінісцентних композицій, рідкокристалічних сумішей, тощо.

Дисертаційна робота *Шегедина Максима Володимировича* «Синтез заміщених тіофенів на основі продуктів арилювання функціоналізованих олефінів та їхні перетворення» безперечно є актуальною, оскільки у ній розроблено ефективні підходи до отримання важливих похідних тіофену та розкрито їхній синтетичний потенціал, що дає змогу використовувати напрацьовані методології для отримання нових класів потенційних

біоактивних сполук, барвників, компонентів для люмінесцентних сумішей та їхнє застосування в різних галузях науки і техніки.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, без сумніву, є одним із головних критеріїв науковості дисертаційної роботи. У дисертації *Шегедина Максима Володимировича* вона підтверджена великим обсягом відтворюваних експериментальних досліджень та детальним аналізом їхніх результатів.

Достовірність результатів досліджень не викликає сумнівів, оскільки склад та структура синтезованих сполук надійно підтверджена сучасними фізико-хімічними методами. Автор освоїв методики аналізу ЯМР спектрів, які дозволили не тільки підтвердити структуру сполук, але й встановити деякі особливості їхньої будови, зокрема Z, E-конфігурацію сполук **18** за константою спін-спінової взаємодії. Для сполуки **16**, ідентифікація якої з допомогою класичних підходів була ускладнена її низькою розчинністю, дисертантом було вдало використано метод РСА, який дозволив надійно підтвердити будову цієї речовини.

Наукова новизна одержаних результатів цієї дисертації полягає передусім у створенні методології використання нових типів продуктів реакції Меєрвейна для синтезу 2-функціоналізованих 3-аміно та 3-гідрокси-5-арил(гетерил)тіофенів в умовах реакцій Торпа-Циглера і Фіссельмана. Автором ґрунтовно досліджено межі синтетичного застосування нових типів функціоналізованих тіофенів для отримання ряду важливих гетероциклічних конденсованих систем: тієно[3,2-b]піридин-5,7(4Н,6Н)-діонів, тієно[3,4-d]тіазол-2-амінів, тієно[3,2-d][1,2,3]триазин-4(3Н)-онів та 3-гідрокси-5-арил-2-R-тієно[3,2-b]фуранів. Дисертантом вперше запропоновано варіант безпосереднього перетворення продуктів реакції Меєрвейна у цільові амінотіофени без проміжної стадії дегалогенування.

Структура дисертаційної роботи є класичною і містить вступ, огляд літератури, власні дослідження автора, експериментальну частину, висновки,

список використаних джерел та додатки. Загальний об'єм дисертації становить 263 сторінки.

У першому розділі (огляд літератури) дисертантом детально проаналізовано основні підходи до синтезу функціоналізованих 3-аміно та 3-гідрокситіофенів як в результаті реакцій гетероциклізації, так і функціоналізації тіофенового ядра. Критично оцінено їхні переваги та недоліки, що дозволило об'єктивно визначити основний напрямок досліджень. Зокрема опрацьовано публікації щодо використання продуктів аніонарилювання функціоналізованих олефінів у синтезі гетероциклічних сполук, що створило підґрунтя для використання таких об'єктів у синтезі похідних аміно- та гідрокситіофенів.

Також автором вивчено перспективність використання 3-аміно та 3-гідрокситіофенів для синтезу широкого спектру їхніх похідних та акцентовано увагу на невирішених завданнях. Зазначу, що цей розділ дуже детально опрацьований і може бути оприлюднений (з врахуванням публікацій автора) як самостійне повідомлення у одному із спеціалізованих журналів.

Другий розділ присвячений власним дослідженням дисертанта. Імпонує підхід автора до вирішення проблеми. На початку зроблено короткий аналіз можливих напрямків синтезу заміщених 3-амінотіофенів, який визначив найбільш перспективні прекурсори, що можуть бути отримані за реакцією Мервейна. На першому етапі досліджень було вивчено вплив каталізатора і оптимізовано умови реакції на найпростіших об'єктах, що дозволило покращити вихід реакції такого типу в цілому. У подальшому, у розділі описано синтези базових 3-аміно та 3-гідрокситіофенів, функціоналізованих високореакційними групами та досліджено їхній хімічний потенціал у різноманітних реакціях нуклеофільного заміщення та гетероциклізації. Для ключових сполук наведено характеристики спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C та результати РСА.

В експериментальній частині (розділ 3) автором наведені оригінальні методики отримання синтезованих сполук та їхні фізико-хімічні характеристики.

У висновках, які містять п'ять пунктів, тезисно представлено основні здобутки дисертаційної роботи та акцентовано увагу на перевагах запропонованих автором підходів до синтезу цільових об'єктів.

Література містить 215 джерел та охоплює період переважно 2000-2021 років, хоча зустрічаються посилання і на публікації минулого століття.

У додатках автор навів результати ЯМР спектрів ^1H , ^{13}C та РСА для деяких сполук.

Зауваження та побажання

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 цифрово-буквенної 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.

Практичне значення дослідження є важливим і полягає у розробці ефективних методів синтезу нових типів функціоналізованих 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів, які можуть бути використані для отримання потенційних біопрепаратів, барвників та композицій для рідкокристалічних структур. Автор різносторонньо дослідив синтетичний потенціал базових структур, що розкриває можливості їхньої подальшої функціоналізації. Практично значимою є також запропонована у дисертації авторська методика, яка дозволила покращити вихід 5-арил-3-гідрокситієніл-2-карбоксилатів **21** та збільшити варіативність замісників у положеннях 2 і 5 тіофенового ядра.

Повнота викладу наукових положень у дисертації та опублікованих працях.

Основні наукові положення повністю викладені у дисертаційній роботі а також у п'яти публікаціях у фахових виданнях, серед яких дві - у виданнях, що індексовані у міжнародних наукометричних базах даних (Scopus та Web of Science). Апробація основних результатів дослідження проводилася на шести українських та міжнародних конференціях.

У дисертаційній роботі Шегедина М. В. **відсутні порушення академічної доброчесності.**

Таким чином, дисертаційна робота **Шегедина Максима Володимировича «Синтез заміщених тіофенів на основі продуктів арилювання функціоналізованих олефінів та їхні перетворення»** виконана на високому рівні та є завершеним, цілісним і актуальним дослідженням із новими та важливими науковими результатами. Дана робота

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 автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент –
доктор хімічних наук,
професор кафедри медичної та
фармацевтичної хімії
Буковинського державного
медичного університету

Віталій ЧОРНОУС