

**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**

Дисертаційна робота Шегедина М.В. присвячена розробці нових підходів до синтезу заміщених 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів та вивченню їх властивостей, що дозволило розвинути фундаментальні уявлення про особливості реакційної здатності такого типу сполук та показати нові можливості їхнього використання як зручних реагентів в органічному синтезі та як будівельних блоків для конструювання нових речовин.

Тіофеновий скафолд є одним з важливих елементів у сполуках як природного, так й синтетичного походження. Похідні тіофену посідають чільне місце серед гетероциклічних сполук завдяки широким можливостям їх практичного застосування, як для органічної, так й медичної хімії. У медичній хімії похідні тіофену є дуже важливими гетероциклічними сполуками, які мають широке застосування. Серед них є як лікарські засоби (мотапізон, артикаїн, ломібувір, диметенамід, протіофет, оліцеридин та ін.) з різними видами фармакологічної дії, так й кандидати у них, які перебувають на різних стадіях клінічних досліджень. Крім того, постійно ведеться пошук нових біоактивних сполук з різними видами фармакологічної активності, зокрема з антимікробною, болезаспокійливою, протизапальною, антигіпертензивною та протипухлинною активністю. Також похідні тіофену використовуються і в інших сферах, як, наприклад, у якості інгібіторів корозії металів, у виробництві світлодіодів, напівпровідників, у полімерній хімії, матеріалів для сонячних батарей тощо.

3-Аміно- та 3-гідроксипохідні тіофену є важливими синтетичними об'єктами завдяки варіативності високореакційноздатних ациклічних попередників та викликають постійний інтерес, як хіміків-органіків для розробки підходів до конструювання нових гібридних сполук, що мають потрібний комплекс хімічних та фізичних властивостей, так й фармацевтів для пошуку іноваційних ефективних діючих речовин. Збільшення числа публікацій, які стосуються синтезу та застосування похідних тіофену свідчить про постійний інтерес дослідників до цих речовин.

Незважаючи на майже 100-ню історію хімії похідних тіофену, залишаються прогалини у використанні нових субстратів у реакції Меєрвейна для розробки нових підходів до синтезу тіофенвмісних сполук. Зокрема, для продуктів галогеноарилування 2-хлороакрилонітрилу, 2-метил-3-хлороакрилонітрилу та

метил 2-хлороакрилату, які можна використати у конструюванні тіофенового циклу з аміно- або гідроксигрупою у положенні 3 тіофенового циклу, такі дослідження не проводились раніше.

Саме тому, актуальною та науково-обґрунтованою є проблема системного дослідження тих реакцій, які б стали ваговою базою для розроблення підходів до оригінальних 3-аміно- та 3-гідроксипохідних тіофену, як базових систем для синтетичних, біомедичних цілей та хімії матеріалів.

Робота виконувалась у руслі науково-дослідної теми «Однореакторні і тандемні реакції у конструюванні гетероциклів та пошук біоактивних сполук і матеріалів для органічної електроніки» (0118U003610) кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка.

### **Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій**

Усі наукові положення і висновки, сформульовані у дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях, доказі будови нових сполук, логічно витікають з отриманих результатів і є достовірними.

### **Достовірність результатів досліджень**

Аналіз матеріалів дисертаційної роботи показує, що дослідження виконані на належному науковому рівні з використанням сучасних методів органічного синтезу та фізичних методів дослідження хімічних сполук, включаючи органічний синтез, елементний аналіз, спектральні методи (ЯМР-спектроскопія на ядрах  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ , мас-спектрометрія, ІЧ-спектроскопія), рентгеноструктурний аналіз та хроматографію.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше здійснено бромоарилування 2-хлороакрилонітрилу, 2-метил-3-хлороакрилонітрилу і метил 2-хлороакрилату, та отримано 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрили, 3-арил-2-бромо-3-хлоропропіонітрили і метил 3-арил-2-бромо-2-хлоропропаноати відповідно. Оптимізовано умови реакції Меєрвейна для досліджених субстратів. З'ясовано, що у таких синтезах можна ефективно застосовувати не лише арендіазоній броміди, але й діазонієві солі отримані діазотуванням метил 5-арил-3-амінотіофен-2-карбоксилатів.

Вперше застосовано продукти реакції Меєрвейна в синтезі заміщених тіофенів, в умовах реакції Торпа-Циглера та Фіссельмана – розроблено синтез 2-функціоналізованих 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арилтіофенів, а також аміно- та гідроксибітіофенів. Розроблено каскадну циклізацію 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилів з формуванням 2-арилтієно[3,2-*b*]піридин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів.

Розроблено методи синтезу біциклічних похідних тіофену на основі синтезованих 2-функціоналізованих 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арилтіофенів. Отримано не описані раніше заміщені тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-они, (тіофен-3-іл)-2-імінотіазолідин-4-они, 2-амінотієно[3,4-*d*]тіазоли, (5*H*-тетразол-5-іл)тіофену, 1-(3-гідрокси-5-арилтієно[3,2-*b*]фуран-2-іл)етан-1-они, 3-гідрокси-5-арил-2-*R*-тієно[3,2-*b*]фурани. Здійснено аелювання піразинового циклу до наявного тіофенового ядра та отримано низку 6-арилтієно[2,3-*b*]піразинів.

### Структура дисертаційної роботи

Загальний обсяг дисертаційної роботи Шегедина М.В. становить 263 сторінки. Робота складається із анотації (також перекладеної англійською мовою), вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел (215 посилань) та трьох додатків, містить 2 таблиці та 9 рисунків. Обсяг, який займають ілюстрації, таблиці, список джерел використаної літератури та додатки, становить 103 сторінки.

### Зміст дисертаційної роботи

У *вступі* автором подано загальну характеристику роботи, де обґрунтовано актуальність вибору теми дослідження, сформульовано мету та завдання дисертаційного дослідження, визначено об'єкт, предмет та методи досліджень, встановлено наукову новизну отриманих результатів та відзначено їх практичне значення. Крім цього, показано зв'язок роботи з науковою тематикою кафедри, вказано особистий внесок дисертанта, апробацію положень дисертаційної роботи на наукових та науково-практичних конференціях, а також зазначено кількість наукових публікацій за темою дисертації, структуру та її обсяг.

*Розділ 1* присвячений аналізу основних підходів до конструювання похідних 3-аміно- та 3-гідрокситіофену та їх модифікацій, у якому в свою чергу розглянуті складові, які стосуються синтезу та властивостей 3-амінотіофену, 3-гідрокситіофену та використанню аніонарилювання функціоналізованих олефінів у синтезі гетероциклічних сполук. До кожної з трьох складових автором представлено обґрунтування та зроблено висновок щодо проаналізованих літературних джерел, показано актуальність досліджень в обраному дисертантом напрямку.

*Розділ 2* присвячений результатам та обговоренню експериментальних досліджень з синтезу 3-амінотіофенів на основі хлороакрилонітрилів та продуктів їх бромарилування, використанню метил 2-хлороакрилату для одержання 2-функціоналізованих 5-арил-3-гідрокситіофенів та, відповідно, структурним перетворенням одержаних 5-арил-3-аміно/гідрокситіофенів. Автором показано застосування реакції Меєрвейна для бромарилування 2-хлороакрилонітрилу та 2-метил-3-хлороакрилонітрилу. Проведено оптимізацію

умов перебігу такої реакції та отримано низку 3-арил-2-бромо-2-хлоропропіонітрилів і 3-арил-2-бромо-2-метил-3-хлоропропіонітрилів з широкою різноманітністю замісників в арильному фрагменті. Розроблено метод формування амініотіофенового каркасу на основі продуктів бромоарилування хлороакрилонітрилів, що забезпечує синтез похідних 3-амінотіофену з великою варіативністю замісників в 5 та 2 положеннях тіофенового циклу. Слід відзначити, що такі сполуки важко або навіть неможливо синтезувати іншими методами. Показано широкі можливості модифікації за участю функційних груп та тіофенового ядра 2-заміщених 5-арил-3-аміно/гідрокситіофенів у реакціях заміщення, алкілювання, ацилювання та циклізації. Зокрема, представлено підходи до одержання заміщених тієно[2,3-*b*]піразинів, 2-амінотієно[3,4-*d*]тіазолів, тетразолілтіофенів та тієно[3,2-*b*]фуранів.

**Розділ 3** містить експериментальну частину, де описані детальні методики синтезу одержаних у дисертаційній роботі нових заміщених тіофенів та продуктів їх перетворень. Методики описані доступно, хімічно грамотно, що дозволить відтворити речовини за необхідності. Для зручності ознайомлення з характеристиками синтезованих у роботі речовин дисертантом наведені загальні структури сполук для кожного типу похідних. Наведені фізико-хімічні константи сполук, описані характеристики з використанням  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР- та ІЧ-спектрів, РСА, мас-спектрів, що доводить чистоту, індивідуальність та новизну синтезованих продуктів.

**Висновки** до дисертаційної роботи відображають узагальнені результати проведеного дисертантом дослідження.

**До змісту рецензованої роботи слід зробити такі зауваження:**

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 C=O 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  $^1\text{H}$  у  $\text{CDCl}_3$ , а також ЯМР  $^{13}\text{C}$ .
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  $^1\text{H}$  (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»).

### Практичне значення дослідження

Досліджено нові субстрати в реакції Меєрвейна та продемонстровано синтетичну привабливість отриманих нітрилів та естерів дигалогенопропанових кислот у синтезі заміщених 3-аміно- та 3-гідрокситіофенів. Розроблено методи синтезу нових похідних 3-аміно- та 3-гідрокси-5-арилтіофену, тієно[3,2-*d*][1,2,3]триазин-4(3*H*)-онів, тієнілімінотіазолідин-4-они, тієно[3,4-*d*]тіазолів, тетразолітліофенів, тієно[3,2-*b*]фуранів та тієно[2,3-*b*]піразинів. Сполуки цих типів, які одержано у даній роботі, неможливо або важко синтезувати іншими методами. Деякі з розроблених методів придатні для створення комбінаторних бібліотек сполук для дослідження їхньої біологічної активності.

### Повнота викладу наукових положень у дисертації та опублікованих працях

Усі наукові положення повністю викладено у дисертації. Крім цього, основні результати дослідження подано у п'яти статтях (дві включено до

міжнародних наукометричних баз Scopus та Web of Science, три – до фахового видання України) та апробовано на шести конференціях.

### **Відсутність порушень академічної доброчесності**

У дисертаційній роботі Шегедина М. В. та його наукових публікаціях не виявлено порушень академічної доброчесності. Узгодженість тексту дисертації з науковими працями дисертанта свідчить про відсутність ознак фальсифікації. Проведений аналіз основних ідей та методів, дотичних до тематики інших робіт, містить відповідні посилання.

### **Висновок**

Незважаючи на зазначені зауваження, дисертація Шегедина М. В. «Синтез заміщених тіофенів на основі продуктів арилювання функціоналізованих олефінів та їхні перетворення» виконана на високому рівні та є завершеним, цілісним і актуальним дослідженням з 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 її автор Шегедин Максим Володимирович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 - Хімія.

#### ***Офіційний опонент –***

доктор хімічних наук, професор,  
професор кафедри технології біологічно  
активних сполук, фармації та біотехнології  
Національного університету  
«Львівська політехніка»

М. В. Стасевич

*Підпис д.х.н., проф. М.В. Стасевич підтверджую*

Вчений секретар  
Національного університету  
«Львівська політехніка»

Р.Б. Брилинський