

Відгук

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Вахули Андрія Романовича

«Застосування альдегідів фуранового ряду у мультикомпонентних реакціях», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – «Органічна хімія»

Актуальність роботи. Гетероциклічні системи є одними з найбільш перспективних базових структур органічної хімії, властивості яких сьогодні інтенсивно вивчаються. Вони знайшли застосування не лише як ефективні лікарські засоби, але й важливі ліганди у металокомплексних каталізаторах, барвниках, люмінесцентних сполуках, тощо. Особливо важливими у цьому контексті є арилфурани, кількість повідомлень про які у фахових виданнях за останні п'ять років перетнула межу у 10000.

Проте досить серйозним стримуючим фактором, який не дозволяє ґрунтовно дослідити властивості цього класу сполук є обмеженість підходів до функціоналізації фуранового ядра. Тому дослідження, які пропонують ефективні способи отримання функціоналізованих похідних фурану є вагомим внеском у розбудову загальної стратегії синтезу гетероциклічних систем такого типу. Актуальність роботи Вахули Андрія Романовича не викликає сумнівів, оскільки вона розкриває можливості синтезу цілого ряду фурановмісних гетероциклічних структур з широким спектром властивостей, що мають прикладне значення у медицині та техніці.

Слід зауважити, що дана дисертація є складовою частиною проектів, які виконувалися в рамках держбюджетних тем “Молекулярний дизайн нових ансамблів гетероциклів з фармакофорними фрагментами на основі мультикомпонентних і доміно-реакцій та з використанням діазонієвих солей” (0115U003258), “Конструювання гетероциклічних систем на основі реагентів, одержаних з арендіазонієвих солей” (0112U001282), “Синтез і дослідження нових органічних сполук на основі азотовмісних гетероциклів для органічної

електроніки" (0116U007286), що також підтверджує значущість та актуальність цієї роботи.

Наукова новизна отриманих результатів. Основною метою дисертації стало розроблення методів синтезу арилфуранових структур, модифікованих фрагментами гетероциклічних систем. В першу чергу слід відзначити системність з якою дисертант підійшов до реалізації цього завдання. З усього спектру похідних фурану, що традиційно використовуються для хімічних перетворень, було вдало обрано альдегідну групу, яка дозволяє охопити значну кількість перетворень, що забезпечують формування С-С зв'язку. Використовуючи таке «благодатне» функціональне угрупування та переваги мультикомпонентних реакцій, які значно скорочують кількість стадій синтезу, автору вдалося значно розширити спектр невідомих раніше похідних фурану. Зокрема, використання 5-арилфуран-2-карбальдегідів як одного із компонентів реакції Радзішевського, дозволило отримати неописані раніше 2,4,5-триарилімідазоли. Ця ж група похідних фурану була використана у реакціях Ганча, Біджинеллі та Угі-Дільса-Альдера для отримання нових типів заміщених 4-(5-арил-2-фурил)-1,4-дигідропіридинів, 1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2-онів та фуро[2,3-*f*]ізоіндолів. Оригінальним здобутком роботи також є розроблений дисертантом спосіб синтезу 4,6-дизаміщених 2-аміно-3-ціанопіридинів, отриманих чотирикомпонентною циклізацією 5-арилфуран-2-карбальдегідів з ароматичним кетоном, малонітрилом і ацетатом амонію. Автором запропоновано новий підхід до синтезу похідних 7-аміно-5-[5-арил-2-фурил]-3,4-дигідро-1*III*-ізогіохромен-6,8-дикарбонітрил-2,2-діоксидів, як результат трикомпонентної циклізації 5-арилфурфуролів з малонітрилом та 3-оксотетрагідро-2*II*-тіопіран-1,1-діоксидом. Показано, що 5-арилфурфуроли є зручними реагентами для конструювання гібридних структур з бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазольними, імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольними та імідазо[2,1-*b*]тіазольними фрагментами.

Практична цінність отриманих результатів. Практичне значення отриманих результатів є не менш вагомим і полягає передусім у розробці ефективних підходів до отримання невідомих раніше конденсованих

гетероциклів, що містять арилфурановий фрагмент. Запропоновані автором синтетичні підходи можуть бути використані для створення комбінаторних бібліотек сполук з метою дослідження їхньої біологічної активності. Слід зауважити, що використання таких підходів відкриває зручний шлях до синтезу модифікованих арилфурановим фрагментом 2,4,5-триарилімідазолів, які мають досить цікаві фотофізичні, електрохімічні та термічні властивості і можуть мати практичне застосування в електротехніці.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту. Дисертаційна робота побудована структурно логічно і складається із вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, що нараховує 202 найменування та двох додатків. Загальний обсяг дисертації 221 сторінка.

Перший розділ присвячений аналізу описаних у літературі підходів до використання мультикомпонентних реакцій для синтезу гетероциклічних систем. Автором детально проаналізовано наявну у фахових виданнях інформацію щодо перетворень такого типу, критично оцінено переваги та недоліки тих чи інших умов проведення реакцій, використання каталізаторів. Результатом такого аналізу стала розробка оригінальних методик, які були використані для синтезу цільових сполук.

Другий розділ, у якому висвітлено власні дослідження дисертанта містить дев'ять підрозділів. Розділ побудовано структурно логічно, кожен підрозділ містить вступну частину, у якій обґрунтовується доцільність та актуальність даного фрагменту роботи. Схеми реакцій повністю передають суть хімічного перетворення. Наведені спектральні та фізико-хімічні характеристики дозволяють однозначно підтвердити будову синтезованих речовин. Для ключових сполук представлені результати рентгеноструктурного аналізу.

У третьому розділі описано методики проведених синтезів та результати фізико-хімічного аналізу окремих сполук.

Достовірність отриманих результатів. Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, оскільки надійно доведена сучасними фізико-хімічними методами аналізу. Для складних структур, встановлення будови яких спектральними методами є проблематичним, було проведено рентгеноструктурний аналіз.

Результати дисертаційної роботи представлені на всеукраїнських та міжнародних конференціях, а також висвітлені у спеціалізованих фахових виданнях України та іноземних держав. За матеріалами дисертації опубліковано 12 статей, 8 патентів України на корисну модель та 17 тез доповідей на наукових конференціях.

Зауваження та загальна оцінка роботи. Принципових зауважень до дисертаційної роботи Вахули А.Р. немає. Дисертація гарно оформлена та ілюстрована. Разом з тим:

- Опираючись на наведені у таблиці 2.3. (розділ 2) дані фотофізичних властивостей, варто було б детальніше описати перспективи застосування та практичне значення синтезованих сполук **5b-s**.
- У першому розділі автор посилається на роботу [17], у якій проведено пошук найефективніших каталізаторів, що можуть бути використані у реакції Радзішевського (стор. 31). Разом з тим, у запропонованій дисертацією методиці конденсації фурфуролів **1** з бензоїном **3**, яка дозволяє отримувати цільові сполуки з виходами 30-40%, як каталізатор запропоновано лише купрум (II)ацетат. Варто було б обґрунтувати застосування саме цього каталізатора, як найбільш ефективного, або ж навести результати використання інших каталізаторів, якщо такі дослідження проводилися.
- У розділі 2.5 автор зазначає, що в умовах реакції Біджинеллі використання каталізатора $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ приводило до осмолення реакційної суміші (стор. 99), через що була вивчена можливість каталізу цієї реакції HCl та ZnCl_2 . Не зовсім зрозумілим є вибір саме таких, достатньо агресивних каталізаторів, якщо відомі приклади ефективного каталізу цієї реакції більш нейтральними сполуками - нітратами магнію або стронцію (стор. 36).
- У літературному огляді для зручності варто було б пронумерувати сполуки на схемах перетворень.

- У тексті зустрічаються опечатки (стор. 3, 7, 27, 28, 39, 68) та невдалі обороти «малостадійний», «вступає в IMDAF», «малонодинітрил», тощо.

Разом з тим, зауваження є несуттєвими і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи а також практичну та теоретичну цінність одержаних результатів.

Висновок про відповідність дисертації вимогам положень ДАК МОН України. Дисертаційна робота Вахули Андрія Романовича «Застосування альдегідів фуранового ряду у мультикомпонентних реакціях» є завершеною науковою працею в якій отримані нові, науково значимі результати, щодо розробки методів отримання гетероциклів різних класів з арилфурановими фрагментами з використанням мультикомпонентних реакцій. З огляду на актуальність проблеми, великий експериментальний матеріал, важливість як теоретичного так і практичного значення отриманих результатів вважаю, що дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ №567 від 24 липня 2013 року зі змінами, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – «органічна хімія».

Офіційний опонент:

доктор хімічних наук, професор

кафедри медичної та фармацевтичної хімії

Вищого державного навчального закладу України

«Буковинський державний медичний університет»

Чорноус В.О.



Чорноуса В.О.
Табачук