

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу

ТИМОШЕНКА КИРИЛА ІГОРОВИЧА

«Фотокаталітичні та мультикомпонентні методи одержання функціоналізованих похідних фєроцену та амінопохідних ТГФ»,

подану на здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань 10 Природничі науки

за спеціальністю 102 Хімія

Актуальність обраної теми дисертації

Фєроцен і його похідні належать до числа найбільш досліджених металоорганічних сполук завдяки унікальному поєднанню стабільності, доступності та виражених окисно-відновних властивостей. Від моменту відкриття фєроцену його похідні знайшли широке застосування у різних галузях науки і техніки, включаючи каталіз, матеріалознавство, електрохімію та медичну хімію. Особливий інтерес викликає використання фєроценового фрагмента як фармакофорної групи при створенні нових біологічно активних речовин. Введення фєроцену до структури органічних молекул часто призводить до підвищення їх біологічної активності, покращення ліпофільності, проникності через біологічні мембрани та появи додаткових механізмів фармакологічної дії, пов'язаних із редокс-процесами.

Водночас гетероциклічні сполуки є одними з найважливіших класів органічних речовин, що широко представлені серед сучасних лікарських препаратів, агрохімікатів та функціональних матеріалів. *O,N,S*-вмісні гетероцикли здатні забезпечувати специфічну взаємодію з біологічними мішенями, що робить їх перспективними об'єктами для пошуку нових біологічно активних речовин.

Поєднання у межах однієї молекули фєроценового фрагмента та гетероциклічного ядра є перспективним напрямом сучасної органічної та медичної хімії. Такі гібридні структури можуть поєднувати переваги обох

структурних компонентів, демонструючи широкий спектр біологічної активності.

Незважаючи на значну кількість описаних у літературі фероценовмісних гетероциклів, багато класів таких сполук залишаються малодослідженими або зовсім невідомими. У зв'язку з цим робота Тимошенка К.І. яка присвячена синтезу нових гетероциклічних похідних фероцену, дослідженню їх будови, реакційної здатності та потенційної біологічної активності є важливою і актуальною.

Мета і задачі дослідження

Метою дисертаційної роботи є розробка нових підходів до синтезу фероценовмісних гетероциклічних сполук на основі γ -хлорбутаноїлфероцену, фероценкарбальдегіду та тетрагідрофурану, дослідження їх будови, реакційної здатності та перспектив використання як біологічно активних молекул і синтетичних інтермедіатів.

Для досягнення поставленої мети дисертантом було передбачено вирішення наступних завдань: розробити та оптимізувати метод синтезу фероцензаміщених 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів на основі γ -хлорбутаноїлфероцену та похідних гідразину; здійснити синтез нових представників зазначеного класу сполук, встановити їх будову сучасними фізико-хімічними методами аналізу та оцінити їх потенційну біологічну активність; дослідити синтетичний потенціал фероценкарбальдегіду як доступного будівельного блока для одержання нових гетероциклічних систем; розробити та оптимізувати метод Pd-каталізованого фотохімічного амінування тетрагідрофурану для подальшого використання отриманих продуктів у синтезі функціоналізованих гетероциклічних сполук.

Таким чином, поставлені мета та завдання формують цілісну програму досліджень, спрямовану на розширення синтетичних можливостей хімії похідних фероцену, одержання нових гетероциклічних систем та встановлення перспективних напрямів їх практичного застосування у медичній хімії та органічному синтезі.

Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертаційна робота викладена на 161 сторінці (з яких 51 сторінка це додатки) і складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальних розділів (розділи 2-4), висновків, списку використаної літератури (133 джерела) та додатків, у яких наведено спектри синтезованих сполук та публікації дисертанта за темою дисертації. Рукопис містить 85 схем, 18 рисунків і 5 таблиць.

У вступі обґрунтовано вибір теми дисертаційного дослідження та висвітлено актуальність розробки нових фєроцєновмісних гєтероциклічних сполук як перспективного класу функціональних органометалічних систем. Обґрунтування вибору тематики базується на аналізі сучасних підходів до синтезу фєроцєновмісних гєтероциклів, а також на необхідності розширення кола доступних методів одержання нових функціоналізованих похідних фєроцєну. Завершується вступ чітким формулюванням мети дослідження, яка полягає у розробці нових методів синтезу гєтероциклічних сполук на основі γ -хлорбутаноїлфєроцєну, фєроцєнкарбальдегіду та тетрагідрофурану.

У першому розділі наведено систематизований огляд літературних даних, присвячених синтезу і біологічній активності похідних фєроцєну. Розглянуто основні напрями застосування фєроцєновмісних сполук у сучасній органічній, координаційній та медичній хімії, а також проаналізовано вплив фєроцєнового фрагмента на фізико-хімічні та біологічні властивості органічних сполук. Особливу увагу приділено ролі похідних фєроцєну як перспективних об'єктів для створення нових біологічно активних речовин і функціональних матеріалів.

Огляд охоплює сучасні підходи до синтезу гєтероциклічних похідних фєроцєну, включаючи сполуки, в яких гєтероциклічний фрагмент сполучений із фєроцєновим ядром через одинарний зв'язок, а також конденсовані фєроцєн-гєтероциклічні системи. Матеріал викладено з урахуванням розвитку синтетичних методологій від ранніх досліджень до найновіших літературних даних, що дозволяє простежити основні тенденції розвитку цього напрямку та оцінити ефективність запропонованих синтетичних рішень.

Проведений аналіз літератури дозволив виявити недостатньо досліджені класи фероценовмісних гетероциклів, а також визначити перспективні напрями подальших досліджень, пов'язані з використанням доступних фероценових білдинг-блоків для конструювання нових гетероциклічних систем. Отримані результати літературного пошуку стали підґрунтям для формулювання мети та завдань дисертаційної роботи й обґрунтування вибору об'єктів дослідження.

У другому розділі наведено результати досліджень, спрямованих на розробку та оптимізацію препаративного методу синтезу нового класу фероценовмісних гетероциклів - 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів. Розглянуто особливості перебігу реакцій γ -хлорбутаноїлфероцену з різними похідними гідазину, проаналізовано вплив умов проведення процесу на виходи цільових продуктів та запропоновано оптимальні умови синтезу. Отримані результати дозволили розширити синтетичні можливості використання γ -хлорбутаноїлфероцену як доступного попередника для побудови нових гетероциклічних систем.

У третьому розділі досліджено можливості використання фероценкарбальдегіду як доступного та перспективного білдинг-блока для синтезу нових гетероциклічних сполук. Проаналізовано особливості перебігу реакцій за участю фероценкарбальдегіду, встановлено вплив структурних та електронних факторів на їх ефективність, а також визначено основні обмеження, що виникають під час синтезу цільових продуктів. Отримані результати дозволили оцінити синтетичний потенціал даної сполуки та окреслити перспективні напрями її подальшого використання для конструювання нових фероценовмісних гетероциклічних систем.

У четвертому розділі представлено результати розробки ефективного методу синтезу амінопохідних тетрагідрофурану шляхом Pd-каталізованого фотохімічного амінування ТГФ різноманітними амінами за кімнатної температури з використанням бромобензену як НАТ-реагенту. Досліджено вплив основних параметрів реакції на ефективність процесу, встановлено оптимальні умови проведення синтезу та визначено межі застосування запропонованого підходу. На підставі експериментальних даних запропоновано

ймовірний механізм перебігу реакції, який пояснює утворення цільових продуктів, а також обговорено основні обмеження методу та перспективи його використання для функціоналізації насичених гетероциклічних систем.

Поставлені в дисертаційній роботі мета та завдання повністю реалізовані, що підтверджується логічною структурою дослідження та послідовністю викладення отриманих результатів. У роботі успішно розроблено нові підходи до синтезу фероценовмісних гетероциклічних сполук, досліджено синтетичний потенціал доступних похідних фероцену та запропоновано ефективний метод фотокаталітичної функціоналізації тетрагідрофурану. Висновки дисертації є обґрунтованими, чітко сформульованими та безпосередньо впливають із наведених експериментальних даних і результатів їх аналізу. Робота свідчить про належний рівень теоретичної підготовки здобувача, його здатність самостійно планувати та виконувати наукові дослідження, критично аналізувати отримані результати й формулювати науково обґрунтовані висновки. Отримані результати мають наукову новизну та практичну цінність, а також створюють підґрунтя для подальшого розвитку хімії фероценовмісних гетероциклічних систем.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у розширенні синтетичних можливостей хімії похідних фероцену шляхом розробки нових підходів до одержання фероценовмісних гетероциклічних систем. Уперше розроблено та оптимізовано ефективний метод синтезу фероцензаміщених 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів на основі γ -хлорбутаноїлфероцену та похідних гідразину. Встановлено вплив природи гідразинового компонента на перебіг реакції та показано, що оптимальні умови синтезу суттєво відрізняються для алкіл- і арилзаміщених гідразинів. Виявлено, що у випадку 2,4-динітрофенілгідразину напрямок реакції визначається кислотністю реакційного середовища, що дозволило встановити нові закономірності перебігу відповідних перетворень.

Подальший розвиток отримали дослідження синтетичного потенціалу фероценкарбальдегіду як доступного білдинг-блока для конструювання гетероциклічних систем. Встановлено особливості його поведінки в реакціях

гетероциклізації та багатокомпонентних процесах, а також визначено фактори, що впливають на ефективність і селективність відповідних перетворень.

Крім того, запропоновано новий метод Pd-каталізованого фотохімічного амінування тетрагідрофурану різноманітними амінами за кімнатної температури з використанням бромобензену як НАТ-реагенту. Сукупність отриманих результатів розширює сучасні уявлення про реакційну здатність похідних фероцену та створює нові можливості для синтезу функціоналізованих гетероциклічних сполук.

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці ефективних препаративних методів синтезу нових гетероциклічних похідних фероцену, які розширюють доступний арсенал фероценовмісних будівельних блоків та функціональних органометалічних сполук. Запропоновано простий і відтворюваний метод одержання раніше не описаних 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів, а також проведено оцінку їх біологічного потенціалу, що дозволяє розглядати ці сполуки як перспективні об'єкти для подальших досліджень у галузі медичної хімії та пошуку нових біологічно активних речовин.

У роботі встановлено можливості та обмеження застосування фероценкарбальдегіду в реакціях синтезу гетероциклічних систем, що створює підґрунтя для раціонального використання цього доступного синтетичного попередника при розробці нових фероценовмісних структур. Отримані закономірності можуть бути використані для планування подальших синтетичних досліджень та оптимізації багатокомпонентних і гетероциклізаційних процесів.

Крім того, розроблено метод синтезу амінопохідних тетрагідрофурану шляхом Pd-каталізованого фотохімічного амінування, який характеризується м'якими умовами проведення реакції та широкими можливостями варіювання амінного компонента. Запропоновані синтетичні підходи можуть бути адаптовані для одержання нових функціоналізованих органічних і органометалічних сполук, а отримані результати становлять практичний інтерес

для органічного синтезу, медичної хімії та подальшого конструювання молекул із заданими властивостями.

Ступінь обґрунтованості наукових результатів та положень

Достовірність та обґрунтованість результатів дисертаційної роботи забезпечуються використанням сучасних методів органічного синтезу та комплексу взаємодоповнювальних фізико-хімічних методів дослідження. Будову та склад усіх синтезованих сполук підтверджено даними ЯМР ^1H та ^{13}C спектроскопії, мас-спектрометрії та ІЧ-спектроскопії. У роботі детально наведено умови проведення реакцій, виходи продуктів, їх спектральні характеристики та обґрунтування запропонованих механізмів реакцій. Усі сформульовані наукові положення та висновки безпосередньо впливають із отриманих експериментальних даних, узгоджуються з сучасними уявленнями органічної та металоорганічної хімії та базуються на сукупності достовірних результатів, що пройшли багаторазову експериментальну перевірку.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційної роботи опубліковано 3 наукові статті (одна з яких огляд літератури) у рецензованих фахових журналах, включених до баз даних Scopus та Web of Science (Q-2 - Q-4), один патент на корисну модель, а також представлено 6 тез доповідей на міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях. Результати дисертаційної роботи належним чином апробовані та висвітлені у наукових публікаціях. Наявність статей у фахових рецензованих виданнях, у тому числі в журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах даних, свідчить про актуальність тематики досліджень, наукову новизну та достовірність одержаних результатів. Публікації охоплюють основні положення дисертаційної роботи та відображають найважливіші результати, отримані автором. Обсяг і рівень оприлюднення результатів дають підстави стверджувати, що матеріали дисертації пройшли належну наукову апробацію, отримали фахову оцінку наукової спільноти та відповідають сучасним вимогам до дисертаційних досліджень.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації

За відсутності принципових зауважень до дисертаційної роботи Тимошенка К.І. слід відзначити окремі недоліки та дискусійні моменти, які переважно мають редакційний або уточнювальний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку проведеного дослідження:

1. У змісті дисертації (с. 12) відсутній підпункт 2.2 «Особливості протікання реакцій та підтвердження будови продуктів», який наявний у тексті роботи.
2. Третій розділ дисертації складається лише з одного підпункту – 3.1 «Синтез гетероциклічних сполук на основі фeroценкарбальдегіду». Вважаю, що у такому випадку поділ розділу на підрозділи видається не зовсім доцільним з точки зору структурування матеріалу.
3. На сторінці 55 наведено зображення молекулярної структури сполуки **74f**, отримане методом рентгеноструктурного аналізу. Водночас у тексті дисертації відсутнє обговорення особливостей її просторової будови та основних результатів проведеного дослідження.
4. Для підтвердження будови синтезованих сполук автор широко використовує дані мас-спектрометрії. Проте, незважаючи на наведення окремих мас-спектрів у тексті роботи, обговорення можливих шляхів фрагментації та інтерпретація основних піків для досліджуваних сполук відсутні, що могло б додатково посилити доказову базу структурних досліджень.

Загальний висновок та оцінка дисертації.

Дисертаційна робота Тимошенка Кирила Ігоровича «Фотокаталітичні та мультикомпонентні методи одержання функціоналізованих похідних фeroцену та амінопохідних ТГФ» є завершеним самостійним науковим дослідженням, що має важливе значення для розвитку сучасної органічної хімії. Робота присвячена актуальній науковій темі - розробці нових ефективних методів синтезу функціоналізованих похідних фeroцену.

У результаті виконання дисертаційної роботи одержано низку нових фeroценовмісних гетероциклічних сполук, що розширюють сучасний арсенал похідних фeroцену та становлять інтерес для подальших досліджень у галузях органічної, медичної та металоорганічної хімії. Розроблено нові синтетичні

підходи до одержання функціоналізованих гетероциклічних систем, встановлено особливості їх утворення та запропоновано механізми реакцій. Наукові положення, висновки та рекомендації дисертації є належним чином обґрунтованими, спираються на значний обсяг експериментального матеріалу та підтверджені комплексом сучасних фізико-хімічних методів дослідження. Результати роботи пройшли апробацію в науковому середовищі та опубліковані у фахових наукових виданнях. Дисертація характеризується логічною структурою, послідовним викладенням матеріалу, науковою новизною та практичною значимістю отриманих результатів. Вважаю, що дисертаційна робота Тимошенка К.І. повністю відповідає вимогам до наукових кваліфікаційних праць на здобуття ступеня доктора філософії, що визначені Наказом Міністерства освіти та науки України від 12.07.2017р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022р. № 44 «Про затвердження порядку присудження ступеня доктора філософії», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний опонент:

Декан факультету фармації та біотехнології

Українського державного університету

науки і технологій,

кандидат хімічних наук, доцент



Павло ЗАДОРОВНИЙ

Завідувач кафедри
Угличаєв



Віктор Радич