

Голові разової спеціалізованої вченої
ради PhD 13606
у Дніпровському національному
університеті імені Олеся Гончара
доктору хімічних наук, професору,
Вишнікіну Андрію Борисовичу

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук, професора кафедри неорганічної
хімії Львівського національного університету імені Івана Франка

Сливки Юрія Івановича

на дисертаційну роботу **Тимошенка Кирила Ігоровича**

на тему “Фотокаталітичні та мультикомпонентні методи одержання
функціоналізованих похідних фєроцену та амінопохідних ТГФ”,

подану у разову спеціалізовану вчену раду Дніпровського національного
університету імені Олеся Гончара на здобуття наукового ступеня доктора
філософії з галузі знань 10 “Природничі науки” за спеціальністю 102 “Хімія”

**1. Актуальність дисертаційної роботи та її зв'язок з державними чи
галузевими науковими програмами.**

З моменту відкриття у 1951 році фєроцен та його численні похідні зарекомендували себе як унікальні сандвіч-структури з характерними структурними особливостями, широким спектром реакційної здатності та різноманітними можливостями застосування. Зокрема, вони зарекомендували себе в гомогенному каталізі, особливо в стереоселективних та асиметричних реакціях, у електрохімії (для процесів переносу електронів), а також як ключові інструменти для створення нових матеріалів, підвищення продуктивності перовскітних сонячних елементів тощо. Похідні фєроцену відомі як паливні добавки, біологічно активні агенти та ліганди у координаційній хімії. Металоорганічні каркаси на основі фєроцену поєднують унікальні оптичні, електричні, а також магнітні властивості. І все це сприяє активному розширенню та синтезу нових гібридних молекул з фєроценовими ядрами. Незважаючи на значні досягнення у хімії фєроцену, проблема селективної та керованої функціоналізації його кілець для багатозаміщених похідних залишається актуальною через складність синтетичних підходів.

Дуже важливим є також синтез амінопохідних тетрагідрофурану (ТГФ), які є структурними фрагментами багатьох природних сполук, лікарських препаратів і біологічно активних речовин. Розробка ефективних методів їх функціоналізації та модифікації є необхідною умовою розширення спектра потенційних фармакологічно активних агентів.

Сучасний розвиток органічної та металоорганічної хімії характеризується інтенсивним пошуком ефективних, селективних і екологічно безпечних методів синтезу складних функціоналізованих сполук. Саме тому дисертаційне дослідження Тимошенко Кирило Ігорович, присвячене розробці фотокаталітичних та мультикомпонентних підходів одержання нових функціоналізованих похідних фероцену та амінопохідних ТГФ, є **вельми актуальним і своєчасним внеском у органічну хімію.**

Дисертаційну роботу виконано відповідно до наукового напрямку кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара. Дослідження частково виконано в рамках держбюджетних тем Міністерства освіти і науки України «Синтез N,O,S-вмісних гетероциклів та дослідження їх взаємодії з нуклеїновими кислотами» (державний реєстраційний номер: 0122U001220, 2022-2024 рр.) та «Нові азагетероцикли: молекулярний дизайн, синтез, перспективи застосування для фармакокорекції посттравматичних стресових розладів і метаболічного синдрому» (державний реєстраційний номер: 0125U001851, 2025-2027 рр.). Дослідження частково фінансувалося Міністерством закордонних справ Чеської Республіки в рамках проекту 24-PKV V-UM-011 (2024 р.) «Посилення стандартів викладання, досліджень та міжнародного співробітництва в Дніпровському національному університеті імені Олеся Гончара (ДНУ)», що реалізовувався Карловим університетом та ДНУ.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень в дисертації, їх достовірність та новизна.

Представлені в дисертаційній роботі ідеї, підходи, рішення та висновки підтверджуються експериментальними результатами, достовірність яких забезпечено використанням сучасних методів дослідження: органічний синтез, тонкошарова та колонкова хроматографія, спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{13}C та ^{19}F , гомо- та гетерокореляційна спектроскопія

(COSY, HMBC), HRMS, хроматомас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз. Усі наукові положення і висновки, які сформульовані в дисертації, базуються на результатах експериментальних дослідженнях, і логічно витікають з отриманих результатів і є достовірними.

Отримані дисертантом результати відповідають критеріям новизни, що стосуються основних етапів роботи: формування стратегії дослідження, вибору об'єктів дослідження, планування експерименту, використання сучасних методів дослідження, розробки синтетичних підходів, оцінки біологічної активності синтезованих сполук і формування висновків. Дисертаційна робота "Фотокаталітичні та мультикомпонентні методи одержання функціоналізованих похідних фероцену та амінопохідних ТГФ" є завершеною науковою працею в області органічної та металоорганічної хімії і є свідченням високого рівня рецензованої роботи.

Автором синтезовані нові гетероциклічні похідні фероцену. Розроблено та оптимізовано ефективний метод одержання фероцензаміщених 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів, виходячи з доступного хлоркетону фероценового ряду та похідних гідразину. Показано, що оптимальні умови відрізняються для алкіл- та арилгідразинів. Також, встановлено, що напрямок реакції у випадку 2,4-динітрофенілгідразину залежить від кислотності реакційного середовища. Досліджено застосування фероценкарбальдегіду у синтезі гетероциклічних сполук, вивчені особливості протікання реакцій, у тому числі багатокомпонентних. Запропоновано новий метод Pd-каталізованого фотохімічного амінування тетрагідрофурану.

3. Практична цінність результатів дослідження.

Представлена дисертаційна робота, окрім теоретичних цінностей, має також і низку практичних аспектів. Розроблено простий та ефективний метод синтезу раніше неописаних гетероциклічних похідних фероцену, що розширює можливості для розробки нових матеріалів. Виявлені особливості та обмеження застосування фероценкарбоксальдегіду у синтезі гетероциклічних сполук є ключовими у подальших розробках синтетичних підходів до одержання поліциклічних фероценвмісних систем. Запропонований метод синтезу амінопохідних тетрагідрофурану шляхом Pd-каталізованого фотохімічного

амінування може бути використаний у подальших дослідженнях для створення біологічно активних речовин та нових функціональних матеріалів.

4. Загальні дані про структуру дисертації, аналіз її змісту та стилю викладення.

У рецензованій дисертаційній роботі “Фотокаталітичні та мультикомпонентні методи одержання функціоналізованих похідних фероцену та амінопохідних ТГФ” результати дослідження є новими в галузі органічної та металоорганічної хімії, зокрема в області дослідження похідних фероцену та тетрагідрофурану. Автором розроблено нові підходи для синтезу похідних фероцену, що містять гетероциклічні замісники, а також амінопохідних ТГФ. Дисертаційна робота Тимошенка Кирила Ігоровича викладена на 161 сторінці і складається зі вступу, 5 розділів, висновків та переліку використаних літературних джерел (133 найменування); містить 85 схем, 18 рисунків, 5 таблиць та додатки.

У *вступі* описано актуальність дослідження, визначено мету та основні завдання роботи, сформульовано положення наукової новизни та практичне значення одержаних результатів.

У *першому розділі* автором викладено аналіз літературних відомостей щодо дослідження і використання похідних фероцену у синтетичній та медичній хімії, особливості та методи синтезу похідних фероцену з гетероциклічним замісником та конденсованих з гетероциклічним фрагментом. Висвітлені прогалини в синтезі гетероциклічних похідних фероцену, зокрема фероцен-заміщених 1,4,5,6-тетрагідропіридазин.

У *другому розділі* описані розроблені умови та оптимізовані методи синтезу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів, виходячи із доступного γ -хлорбутаноїл-фероцен та алкіл/арилпохідних гідразину. Виявлено виняткову взаємодію γ -хлорбутаноїлфероцену з 2,4-динітрофенілгідразином. Встановлено, що напрямок реакції залежить від застосування кислотного каталізатору (PTSA) або основи (триетиламін), що дозволило синтезувати, відповідно, як очікуваний 1,4,5,6-тетрагідропіридазин, так і суміш ациклічних продуктів N-алкілування 2,4-динітрофенілгідразину. Показано, що для синтезу алкілпохідних необхідне нагрівання реагентів у бензолі з насадкою Діна-Старка в присутності 10 моль% $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ та натрій ацетату. В більшості випадків у реакцію вступали алкілгідразини як з електродонорними, так і з електронакцепторними замісниками.

Спеціально для синтезу 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин розроблено іншу методику з використанням надлишку водного гідразингідрату в середовищі ізопропанолу, завдяки якій вдалося синтезувати цільовий продукт з виходом 60%. Проведено характеристику спектрів ^1H та ^{13}C ЯМР синтезованих сполук. Частина з одержаних продуктів була протестована на наявність протипухлинної активності.

У *третьому розділі* дисертаційної роботи представлено дослідження фероценкарбоксальдегіду в багатокомпонентних реакціях для синтезу гетероциклічних фероценів. Особливу увагу приділено мультикомпонентним реакціям, зокрема, реакції Біджинеллі та конденсаціям за участі малонодинітрилу. Реакція Біджинеллі проведена за участі фероценальдегіду, шестичленного кетосульфону та сечовини, тіосечовини та нітрогуанідину. Синтези проводилися в оцтовій кислоті при нагріванні, продукти виділені простим фільтруванням з подальшою промивкою етанолом з виходами 37-69%. Також описано синтези фероценілзаміщених похідних піримідину та піридину, виходячи з фероценкарбоксальдегіду, малонодинітрилу та, відповідно, з нітрогуанідину та тетралону в етанолі при каталізі NaOH. Встановлено, що в ряді випадків фероценкарбоксальдегід реагує подібно до інших ароматичних альдегідів. Виявлено, що у реакціях з основними каталізаторами побічним процесом є реакція Канніццаро. Показано межі застосування фероценкарбоксальдегіду у мультикомпонентних реакціях за відомих умов проведення синтезів. продемонстровано можливість фотохімічного синтезу 2-фероценілбензімідазолу з використанням метиленового синього як фотокаталізатора.

У *четвертому розділі* описані особливості фотохімічного амінування ТГФ фероценвмісними та іншими амінами. Зокрема розглянуто Pd-каталізоване фотохімічне амінування тетрагідрофурану з утворенням аміналей ТГФ, які представляють інтерес як біологічно активні речовини. Розроблено спосіб Pd-каталізованого фотохімічного амінування ТГФ, що передбачає реакцію незаміщеного ТГФ з аміном в присутності $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhBr та основи при опроміненні синім світлом з піковою довжиною хвилі 465 нм. Проведено оптимізацію умов синтезу. Показано, що найвищі виходи (до 71%) досягаються у випадку вторинних циклічних амінів. Проведено низку експериментів, направлених на з'ясування механізму реакції. Для підтвердження радикального процесу фотоамінування було проведено дослід з додаванням двох еквівалентів стабільного радикалу ТЕМПО. При цьому, згідно даних GCMS, спостерігалось

утворення продукту приєднання радикалу ТГФ до ТЕМПО. Проведено експеримент для встановлення константи кінетичного ізотопного ефекту. Виходячи зі співвідношення виходів продуктів, встановлено, що константа кінетичного ізотопного ефекту складає 5.25. Наявність кінетичного ізотопного ефекту показує, що швидкістьлімітуючою стадією є розрив С-Н зв'язку у молекулі ТГФ. Проведено дослідження кінетики люмінесценції шляхом побудови графіка Штерна-Фольмера. Отримана лінійна залежність підтвердила, що саме PhBr є реагентом, що викликає гасіння емісії. На основі одержаних експериментальних даних запропоновано механізм реакції. Здійснено спроби фотохімічного амінування ТГФ амінами фероценового ряду.

У *п'ятому розділі* дисертаційної роботи описано методики експериментальних досліджень. Наведено інформацію про використані спектральні методи дослідження, умови одержання спектрів, методики синтезу та хімічного аналізу одержаних солей. Представлено розшифровані спектри синтезованих сполук. Описані основні етапи та умови рентгеноструктурного аналізу (метод монокристалу) та кристалографічні характеристики сполуки **74f**. Описано особливості проведення оцінки біологічного потенціалу ряду одержаних сполук.

У *Додатках* наводяться список гідразинів, що не утворювали тетрагідропіридазини, ІЧ, ЯМР та мас-спектри сполук, дані РХМС, а також список публікацій здобувача.

Анотація до роботи та опубліковані праці за змістом повністю відповідають дисертаційній роботі.

5. Повнота викладу результатів роботи в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи достатньо ґрунтовно висвітлені у 3 статтях у фахових виданнях які входять до наукометричних баз Scopus та WoS, 6 тезах доповідей на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях та 1 патенті України на корисну модель.

6. Загальна оцінка дисертації та зауваження.

З метою формування загальної оцінки роботи варто відзначити актуальність досліджуваних проблем, наукову новизну роботи, достовірність і практичне

значення одержаних результатів, висновків в дисертації та особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота Тимошенка Кирила Ігоровича не містить принципових недоліків, як в плані змісту, так і структури чи форми подачі матеріалу. Однак, при детальному ознайомленні із дисертаційною роботою можна сформулювати наступні зауваження та побажання:

1. При оптимізації умов синтезу сполуки **74a** автор зазначає, що збільшення кількості основи (NaOAc) від 3 до 8 екв. є недоцільним, оскільки це не веде до зростання виходу кінцевого продукту. Однак уже для синтезу **74b** та **74c** чомусь використовує 4 еквіваленти основи. Також незрозуміло, чому для можливого досягнення більшого виходу цільових продуктів не збільшено час кип'ятіння із 16 год., наприклад, до 24 год. чи 30 год., адже результати в таблиці 2.2 підкреслюють, що збільшення часу синтезу **74e** із 8 до 24 год. збільшує вихід майже удвічі. Чи робилися спроби проаналізувати речовини, які залишилися у розчині після осадження цільових продуктів **74a-c**, можливо в ньому якраз залишались розчинні продукти сполучення γ -хлоркетону із арилгідразином, по аналогії із **75** та **76**?
2. Можливо, що при синтезі відповідних 1-алкіл- чи 1-арил-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів, доцільніше було спочатку одержати 3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин **77**, синтез якого є доволі простим і без застосування додаткових каталізаторів, а вже в подальшому одержувати з добрими виходами 1-алкільні чи 1-арильні похідні із відповідних галогенідів, які є значно дешевшими прекурсорами ніж їх гідрозини.
3. Привертає до себе увагу досить велике значення кінцевих факторів достовірності ($R_1 = 0.1371$, $wR_2 = 0.3772$) при рентгеноструктурному аналізі структури сполуки **74f** методом монокристала. Можливо при уточненні моделі не враховані певні явища, наприклад двійникування кристалу чи можливе розвпорядкування певних структурних фрагментів, або сполука погано кристалізується, що не дозволяло вибрати кращий кристал для РСА. Також було б добре проаналізувати можливі міжмолекулярні взаємодії у структурі, наприклад $\pi \cdots \pi$ чи $H \cdots \pi$ -взаємодії між фероценільними фрагментами, а також подати геометричні характеристики молекули (довжини зв'язків та валентні кути) у структурі.

4. Автором синтезовано серію 1-алкіл-3-фероценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів **74f-v**, однак, чомусь біологічна активність вивчалась вибірково для деяких із них.
5. У роботі в реакцію Біджинеллі фероценальдегіду із кетосульфоном **78** було введено нітрогуанідин та тіосечовину для одержання сполук **81.1** та **79**, відповідно. Цікаво чи робились спроби використати у цій реакції сам гуанідин або його алкільні похідні.
6. Обговорюючи запропонований механізм фотохімічного амінування ТГФ автор зазначає, що отримана проміжна сполук $\text{Ph}\cdot\text{LnPd}(\text{I})\text{Br}$ реагує з тетрагідрофураном шляхом відщеплення протону з утворенням PhH . Однак на схемі 4.1.2. Фотохімічне амінування ТГФ, окрім основного продукту та побічного (карбамату) зображено дифеніл, але не бензол. Можливо для уникнення утворення побічного карбамату, слід було у всіх випадках зупинитись на використанні основи K_3PO_4 , а не Cs_2CO_3 , адже як показано в табл 4.1, вихід цільового продукту зовсім не залежить від того, яку із цих двох основ використано.
7. Було б добре для кращого сприйняття розділити назви схем та таблиць, а також назви розділів від попередніх чи наступних абзаців з текстом одним додатковим рядком, як це зазвичай прийнято робити. Напевно такі схеми як 3.1.10, 3.1.11 чи 3.1.13 краще було б назвати по-іншому, адже на них зображено лише очікувану взаємодію, якої насправді не підтверджено за результатами дослідження. Недоречно зазначена назва схеми 4.1.1. Біологічноактивні сполуки з ТГФ фрагментом, оскільки на ній зображені також і похідні оксану.

Зазначені зауваження в цілому не впливають на високу позитивну оцінку роботи, яка є вагомим, дуже змістовним і актуальним завершеним науковим дослідженням.

7. Відсутність порушення академічної доброчесності.

Порушення академічної доброчесності у дисертації та наукових працях, що містять наукові результати дисертації, не виявлено. Усі представлені до захисту результати, які автор виклав у дисертаційній роботі, були отримані ним самостійно та описані в опублікованих роботах.

8. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Тимошенка Кирила Ігоровича на тему “Фотокаталітичні та мультикомпонентні методи одержання функціоналізованих похідних фероцену та амінопохідних ТГФ” виконана на високому науковому рівні та відповідає вимогам нормативних актів щодо дисертацій, зокрема “Про затвердження Вимог до оформлення дисертації” згідно наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12 січня 2017 року із наступними змінами, внесеними згідно наказу МОН №759 від 31 травня 2019 року. На підставі проведеного аналізу можна зробити висновок, що за своєю актуальністю, значимим обсягом наукових досліджень, науковою новизною, достовірністю одержаних результатів, обґрунтованістю висновків, практичним значенням та оформленням робота відповідає вимогам 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 від 12.01.2022 року № 44 зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341, Постановою Кабінету Міністрів України від 19.05.2023 року № 502 та Постановою Кабінету Міністрів України від 03.05.2024 року № 507, а її автор, Тимошенко Кирило Ігорович, є кваліфікованим фахівцем і заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія.

Доктор хімічних наук,
професор кафедри неорганічної хімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка,
старший дослідник



Юрій СЛИВКА

Підпис д.х.н., професора Сливки Ю. підтверджую:

Вчений секретар
Львівського національного університету
імені Івана Франка, доцент




Ольга ГРАБОВЕЦЬКА