

## ВІДГУК

### офіційного опонента про дисертаційну роботу

**Вахули Андрія Романовича**

“Застосування альдегідів фуранового ряду у мультикомпонентних реакціях”,  
поданої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за  
спеціальністю 02.00.03 — органічна хімія

**Актуальність роботи.** Дисертаційна робота Вахули А.Р. “Застосування альдегідів фуранового ряду у мультикомпонентних реакціях” є актуальною для декількох важливих напрямків органічної хімії, що інтенсивно розвиваються останніми десятиліттями. Це стосується, зокрема, хімії гетероциклічних сполук, розробки мультикомпонентних реакцій, пошуку біологічно активних речовин, органічної електроніки. Більше того, однією з фундаментальних проблем органічної хімії на сьогодні є розробка ефективних, малостадійних методів синтезу нових сполук, які містять декілька гетероциклічних фрагментів. З огляду на те, що похідні фурану давно вже утримують свою нішу у всіх фармакопях світу, поєднання 5-арилфуранового фрагменту у тандемі з різними функціонально заміщеними гетероциклами є привабливим для медичної хімії та пошуку потенційних лікарських засобів.

Актуальність дисертаційної роботи пов'язана також з вибором способу одержання цільових продуктів. Це трендові на сьогодні малостадійні синтетичні підходи — мультикомпонентні реакції (МКР), - що зменшують затрати та базуються на легкодоступних вихідних сполуках. Впровадження МКР останнім часом є важливою складовою наукових досліджень у галузі органічного синтезу, оскільки вони економлять ресурси та сприяють впровадженню "зеленої" хімії. Тому розробка нових варіантів таких реакцій для синтезу гетероциклічних сполук є актуальним завданням для створення комбінаторних бібліотек сполук, сприяє дослідженням біологічної активності

та відповідає більшості принципів зеленої хімії, сформульованих Анастасом та Уорнером.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Наукові положення, покладені в основу дисертації, ґрунтуються, перш за все, на результатах літературних джерел. В огляді літератури проведено аналіз методів одержання гетероциклів багатьох типів за допомогою реакцій Радзішевського, Ганча, Біджинеллі та інших. Переконливо доведено, що синтез і використання вказаних сполук, особливо тих які містять фармакофорний арилфурановий фрагмент, є малорозробленою галуззю хімії, а обрані для дисертаційної роботи об'єкти дослідження – 5-арил-2-фуранкарбальдегіди та 5-арил-2-фурилпропеналі – є перспективними речовинами для МКР.

Як результат, здобувач запропонував та експериментально розробив низку методів синтезу гетероциклічних структур, що містять арилфурановий фрагмент: похідних триарилімідазоліу, 1,4-дигідропіридину, тетрагідропіримідин-2-ону, фуро[2,3-*f*]ізоіндолу, 2-аміно-3-ціанопіридину та інших. Проведено фотфізичні дослідження деяких отриманих, неописаних раніше дифеніл-1*H*-імідазолів, які містять арилфуранові фрагменти.

Наукові положення дисертації ґрунтуються на результатах вивчення мультикомпонентних перетворень, за допомогою яких одержано велику низку сполук, та на ретельному дослідженні їх будови з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу – ядерного магнітного резонансу, рентгеноструктурного аналізу, мас-спектрометрії. Варто відзначити високопрофесійне використання автором сучасних методик ЯМР спектроскопії для встановлення будови та ізомерного складу деяких отриманих сполук та широке застосування рентгеноструктурного аналізу.

Все вищенаведене дає підставу вважати рівень наукових положень і висновків дисертації високим і добре аргументованим, відповідним до сучасного стану розвитку органічної хімії.

### Наукова новизна одержаних результатів

Основні результати, що висвітлені у дисертаційній роботі, відповідають критерію новизни у досліджуваній області хімії. Серед вагомих моментів новизни представленої роботи слід відзначити, що автор запропонував численні однореакторні, а тому ефективні синтетичні схеми, за допомогою яких можна одержувати різноманітні гетероциклічні похідні арилфуранів, із застосуванням малостадійних підходів.

Виконане ретельне дослідження альдегідів арилфуранового ряду у найперспективніших і практично значимих мультикомпонентних реакціях і, крім того, розроблено тандемну реакцію Угі-Дильса-Альдера, що включає стадію інтрамолекулярного циклоприєднання.

Дисертант дослідив поведінку 5-арил-2-фуранкарбальдегідів у трикомпонентній реакції Радзішевського. Досить цікавим результатом є те, що розчини синтезованих 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-діарил-1*H*-імідазолів при опроміненні ультрафіолетом виявляють інтенсивну люмінесценцію. Також перспективним напрямком є залучення 5-арилфурфуролів у синтез Ганча як альдегідної компоненти для побудови поліфункційних дигідропіридинів тетрагідропіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4,6-тріонів, гексагідроакридин-1,8-діонів. Варто також відзначити хорошу придатність альдегідів арилфуранового ряду для побудови тетрагідропіримідинів (за реакцією Біджинеллі) з використанням різних каталізаторів з одержанням заміщених тетрагідро-піримідинів. Перспективним для подальшого дослідження є регіоспецифічний трикомпонентний синтез за участю 3-оксотетрагідротіопіран-1,1-діоксиду, 5-арилфурфуролів та малонодинітрилу з утворенням конденсованої системи ізотіохромен-2,2-діоксиду, а не очікуваних похідних пірану. Автор добре пояснив такий напрям цієї реакції. Ще один тип трикомпонентної реакції, яку вдалось реалізувати дисертанту – формування тiazолідинонового циклу з наступною конденсацією Кневенагеля з одержанням похідних тiazоло[3,2-*a*]бензімідазол-3-ону з арилфурановими замісниками та тiazоло[3,2-*b*]

[1,2,4]триазол-6-онів. У дисертації продемонстровано значні синтетичні можливості мультикомпонентних реакцій за участю ізонітрилів. Показано, що 5-арилфурфури є зручними реагентами в одній з таких реакцій (реакція Грьобке) на прикладі їхньої взаємодії з циклогексилізоціанідом та амініотіазолом чи 2-аміно-1,3,4-тіадіазолом, з формуванням заміщених імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів та імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів. Ключова стадія цього процесу – [4+1]-циклоприєднання.

Загалом, все вищезгадане вже могло би бути достатнім для представлення рецензованої роботи, але дисертант продовжив дослідження, дослідивши можливість застосування 3-(5-арил-2-фурил)акролеїнів для одержання фууроізоіндолів тандемними циклізаціями чотирикомпонентної реакції Угі. Він з'ясував, що внутрішньомолекулярне [4+2] циклоприєднання двох фрагментів продукту реакції Угі відбувається в тих же умовах, що й сама чотирикомпонентна реакція. Показано також, що 3-(5-арил-2-фурил)акролеїни реагують з хлороцтовою кислотою та S,N-нуклеофілом, утворюючи тіазолідиновий цикл.

**Теоретичне і практичне значення роботи.** Дисертант здійснив значний обсяг роботи із систематичного вивчення альдегідів арилфуранового ряду у низці важливих для органічного синтезу МКР і по суті, запропонував нові реагенти для цих реакцій. Він розробив препаративні методи одержання нових ансамблів гетероциклів з арилфурановими фрагментом. Більшість із розроблених синтетичних методів придатні для створення комбінаторних бібліотек сполук з метою дослідження їх біологічної активності.

Вивчення фотофізичних, електрохімічних та термічних властивостей одержаних сполук показало перспективність їхнього застосування в органічній електроніці. З'ясовано деякі закономірності залежності структура – властивості, що дає змогу покращувати ці властивості.

Значну практичну цінність дисертаційній роботі надає і те, що більшість опрацьованих автором методів виходять з доступних комерційних продуктів, але дозволяють отримувати гетероциклічні сполуки з чималим потенціалом їхнього подальшого використання. Про практичну цінність результатів свідчать

і патенти України, отримані автором за результатами виконання кваліфікаційної роботи.

**Повнота опублікування матеріалів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи повністю розкриті в авторефераті та відображені у 37 друкованих працях: 12 статтях, 8 патентах України, тезах 17 доповідей на конференціях. Основні результати роботи доповідались на українських та міжнародних наукових конференціях.

**Загальна оцінка змісту дисертації, зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому.** Дисертаційна робота Вахули А.Р. складається зі вступу, літературного огляду, розділу обговорення власних досліджень дисертанта, експериментальної частини, списку використаних літературних джерел та додатків.

Вступ містить усі необхідні складові частини і відповідає існуючим вимогам. Дисертант у цьому розділі зосереджує увагу на перспективності розвитку шляхів мультикомпонентних перетворень та обґрунтовує доцільність такого загального синтетичного підходу, що може дати змогу одержувати широке коло різноманітних гетероциклів, які містять фармакофорні арилфуранові фрагменти. Зважаючи на значні обсяги інформації з тематики МКР, автор проаналізував літературу, зважаючи на поставлену мету, та показав, що тема роботи є актуальною.

Другий розділ присвячено дослідженню мультикомпонентних перетворень за участю 5-арилфурфуролів та 3-(5-арил-2-фурил)акролеїнів, про що вже йшлося. Варто зазначити, що, по мірі викладення фактичного матеріалу свого дослідження, автор подає дані фізико-хімічних методів аналізу, що підтверджують індивідуальність та будову синтезованих сполук, логічно наводяться висновки, які підсумовують і упорядковують результати експерименту.

Завершує роботу експериментальна частина, де наведено методики експериментів. Опис нових речовин і спектральні дані зведено у таблиці.

Ретельно виконане, актуальне за змістом і велике за обсягом, дослідження Андрія Романовича Вахули все ж не позбавлене низки недоліків.

1. Автор широко застосовував рентгеноструктурні дослідження багатьох синтезованих сполук, але для таких ключових структур як продукти реакції Уті-Дільса-Альдера, де вивчення просторової будови відіграє важливу роль, цей метод не був застосований.
2. При вивченні реакційної здатності 5-арилфурфуролів у реакції Біджинеллі автор досліджував вплив різних каталізаторів на перебіг реакції ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ), однак, у випадку застосування таких каталізаторів як  $\text{HCl}$  і  $\text{ZnCl}_2$  було одержано небагато кінцевих сполук, що не дозволяє у повній мірі оцінити відмінності у перебігу таких реакцій і порівняти виходи продуктів.
3. Досліджуючи чотирикомпонентну взаємодію 5-арилфурфуролів з ацетофеноном, малондинітрилом та карбонатом амонію одержано низку сполук. Чи інші ароматичні кетони теж вступали б у таку взаємодію? Це значно розширило б комбінаторику такої реакції.
4. Дисертант синтезував значну кількість сполук, що містять широкий спектр замісників, гетеросистеми різних типів з фармакофорними арилфурановими фрагментами. Логічними були би дослідження їхньої біологічної активності.
5. Дисертаційна робота містить ряд помилок як у текстовій, так і в графічній частинах, а саме:
  - описуючи модифікацію реакції Біджинеллі (стор. 35), на середній схемі вказано температуру реакції  $50^\circ\text{C}$ , а у тексті — кімнатна
  - на другій схемі стор. 38 відсутній фенільний замісник у фенілсечовині
  - на схемі реакції Ганча (стор. 42) замість піридинового циклу — циклогексеновий

- у схемі синтезу 2-аміно-3-ціанохроменів (стор. 91) відсутній подвійний зв'язок C2-C3 піранового циклу
- на стор. 37 бачимо пояснення, що “каталізатор служить для покращення кінетичного руху компонентів”. Що автор мав на увазі?

**Висновок.** Дисертаційна робота Вахули А.Р. «Застосування альдегідів фуранового ряду у мультикомпонентних реакціях» є завершеним науковим дослідженням в межах поставлених завдань, відзначається актуальністю, новизною та практичною значимістю.

Матеріал, поданий у дисертації, дозволяє стверджувати, що за актуальністю теми, загальним обсягом, науковим та експериментальним рівнем виконання, новизною та достовірністю отриманих результатів, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота А.Р.Вахули відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» (п. 9, 10, 12, 13), затвердженого постановою КМУ № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016), що висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор Андрій Романович Вахула заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Завідувач лабораторії

конденсованих гетероциклічних сполук

Інституту органічної хімії НАН України,

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

С. Л. Богза

