

ВІДГУК

офіційного опонента **Геруса Ігоря Івановича**
на дисертаційну роботу **Горобця Миколи Юрійовича**
«Керовані багатокомпонентні реакції
поліфункціональних сполук у синтезі гетероциклів»,
подану на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Актуальність вибраної теми дослідження. Значення гетероциклічних сполук для фармацевтичної та медичної галузей, матеріалознавства та сільського господарства завжди було і є важливим для сталого розвитку держави. Наразі відомо, що більш як 60% сучасних лікарських засобів і інших біологічно активних сполук, що використовуються в народному господарстві містять гетероциклічні фрагменти. Особливу увагу хіміки приділяють синтезу таких важливих біологічно активних гетероциклічних сполук, як піридини та піримідини. Розробка нових підходів та хімічних перетворень на основі класичних багатокомпонентних реакцій Ганча та Біджинеллі може розширити хімічний простір продуктів реакції за рахунок введення різних функціональних груп в структуру реагентів та використання таких сучасних інструментів хімії, як мікрохвильовий синтез. Саме тому досліджувана в роботі стратегія вивчення факторів, що впливають на перебіг багатокомпонентних реакцій Біджинеллі та Ганча, та розробка важелів керування селективністю багатовекторних процесів є унікальною і ефективною. При виконанні цієї дисертаційної роботи було розв'язано низку проблем, зокрема регіо- та стереоселективність утворення гетероциклічних структур, в залежності від природи реагентів та умов проведення реакцій, вивчення механістичних уявлень тощо. Проведення таких досліджень із розширення хімічного простіру сполук з цінними властивостями є надзвичайно актуальною тематикою.

Мета і конкретні завдання дисертаційної роботи сформовані відповідно до актуальності та є науково обґрунтованими. Робота виконана в руслі наукової тематики відділу органічної та біоорганічної хімії НТК «Інститут монокристалів» НАН України і є складовою частиною планових досліджень держбюджетних тем цього відділу.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Отримані здобувачем результати, наведені у анотації, вступній частині та висновках дисертації, відповідають критеріям новизни в області органічної хімії. Наукова новизна дослідження базується на фундаментальних результатах, отриманих при впровадженні стратегії вивчення факторів, що впливають на перебіг багатокomпонентних реакцій Біджинеллі та Ганча з використанням контрольованого мікрохвильового нагріву, та розробці важелів керування селективністю багатовекторних процесів. Найвагомішими результатами роботи є:

- знайдено нові напрями багатокomпонентної реакції Біджинеллі з використанням вихідних 2-амінопіридинів, 2-амінопіримідинів, карбонату гуанідину та 3-аміно-1,2,4-триазолу, що призвело до формування заміщених імідазо[1,2-*a*]азинів, 2-аміно-5,6-дигідро-3*H*-піримідин-4-онів та 5-арилзаміщених тетрагідротриазолопіримідинів;
- розроблено ефективний та селективний метод *N*3-ацилювання дигідропіримідинів Біджинеллі в умовах мікрохвильового випромінювання;
- при використанні саліцилових альдегідів і ацетону у м'яких умовах відбувається формування 5-арилзаміщених тетрагідротриазолопіримідинів, а при підвищеній температурі відбувається замикання кисневого містка з утворенням похідних 5,11-метанобензоксadiaзоцину;
- вперше застосовано α -ацетилбутиролактон у Біджинеллі-подібних конденсаціях, що дозволило отримати нову спіроз'єднану гетероциклічну систему – тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідин з дигідро-2-фураноновим фрагментом;
- вперше запропоновано альтернативний механізм формування тетрагідропіримідинового циклу з високою стереоселективністю;
- цілеспрямовано використано концепцію модульних послідовностей багатокomпонентних реакцій та розроблено ряд нових варіацій синтезу піридинів за Ганчем, що дозволило отримати низку цікавих продуктів: *N*1-ариламіно-заміщені 2-піридон-3-карбонітрили, *N*1-арилзаміщені 2-піридон-3-карбгідразиди, похідні

6-ціанотетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хіноліну, 4-ціанобензо[4,5]-імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилати та 1-гідрокси-4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридини, і нові типи сполук – похідні *N*1-арил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-олу, *N*1-незаміщені та *N*1-арил-3-триазоліл-2-піридонии.

Ступінь обґрунтованості наукових результатів, положень і висновків, їх достовірність. Експериментальні дані дисертаційної роботи, які описані в опублікованих працях **Горобця М. Ю.**, детально наведено способи отримання, методи доказу будови нових сполук та дослідження їх властивостей, а також анотація і висновки, доведені комплексним фізико-хімічним дослідженням (^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F ЯМР, УФ та ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, хроматографія, рентгеноструктурний аналіз, комп'ютерні розрахунки). Наведені схеми реакцій у достатній мірі виважені, коректні та достовірні.

Практична цінність роботи. Отримані результати роботи є важливими як у науковому, так і практичному аспектах. Запропоновані методики в рамках розробки важелів керування селективністю багатовекторних процесів значно розширюють можливості синтетичної хімії гетероциклів шляхом видозмінення багатокомпонентних реакцій Біджинеллі та Ганча. Зокрема, заслуговують на увагу розроблені препаративні методики введення різноманітних функціональних груп у структуру отриманих сполук з піримідиновим і піридиновим фрагментом, що робить ці сполуки перспективними будівельними блоками для фармацевтичної та медичної хімії.

Повнота викладу наукових положень, висновків, рекомендацій в опублікованих працях. Отримані автором фундаментальні та практичні результати викладено у 31 статті у наукових фахових виданнях. З них 16 статей опубліковано у наукових виданнях, що відносяться до квіртилів Q1 та Q2. Це є значним досягненням і відображає високу якість роботи. Результати роботи доповідались також на українських та міжнародних наукових конференціях, що відображено у 18 тезах доповідей. Опубліковані праці наведено в роботі, і їх аналіз дозволяє зробити висновок про те, що вони повністю відображають основні положення і висновки дисертаційної роботи.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту.
Дисертаційна робота **Горобця М. Ю.** викладена на 485 сторінках, складається зі вступу, трьох розділів та висновків, містить 49 повних текстів публікацій автора, в яких: рисунків 90, схем 249, таблиць 51.

До **вступу** дисертації додано 2 глави колективних монографій, які присвячені обґрунтуванню та розробці нового положення про використання універсальних інтермедіатів у модульних послідовностях реакцій гетероциклічного синтезу, зокрема застосування мікрохвильового випромінювання для розширення варіативності продуктів реакції Біджинеллі.

До **другого розділу** додано глава колективної монографії, огляд, 4 публікації та 3 тези конференцій, які присвячені дослідженням можливостей мікрохвильового синтезу при проведенні нових багатокомпонентних взаємодій, розроблених з використанням принципу заміни реагенту в реакції Біджинеллі. У результаті оптимізації умов мікрохвильової реакції була розроблена загальна методика селективного N3-ацилювання продуктів реакції Біджинеллі. Реакція заміщених бензальдегідів, кислоти Мелдрума та карбонату гуанідину в умовах мікрохвильового та традиційного нагріву дає можливість отримати в одну стадію нові аміновмісні будівельні блоки, похідні 2-аміно-5,6-дигідро-3H-піримідин-4-онів. Розроблено новий метод мікрохвильового синтезу похідних імідазо[1,2-*a*]азинів – структурних аналогів низки лікарських препаратів. Використання 2-амінопіридинів або 2-амінопіримідинів з 2-оксоальдегідами привело до неklasичних механізму реакції та структури продуктів. Запропоновано механізм нової реакції.

До **третього розділу** додано мікроогляд, 12 публікацій, та 15 тез конференцій які присвячені дослідженням синтетичних можливостей модульних реакцій, зокрема реакції Ганча. Новий підхід, коли замість альдегідів використовують диметилформамід диметилацеталь (DMFDMA) та як СН-кислоти – метиленактивний нітрil та α -карбонільну СН-кислоту, приводить до формування 2-піридонового циклу (та інших гетероциклів) без необхідності подальшого окислення. Методологія зупинки реакції на стадії утворення реакційноздатного інтермедіату для подальшого переключення направленості взаємодії було застосовано з 2-ціано-*N'*-арілацетогідразидами і було отримано як очікувані *N1*-ариламіно-заміщені 2-піридон-3-карбонітрили та *N1*-арилзаміщені 2-піридон-3-

карбгідрази, так і неочікуваний новий тип гетероциклічних сполук – похідні *N*1-арил-1*H*-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-олу. Стабільність та таутомерія отриманих сполук вивчено методами ЯМР спектроскопії та квантово-хімічного моделювання, а також проведено первинну оцінку їхньої реакційної здатності.

Автореферат та опубліковані праці у повному об'ємі охоплюють змістовну частину дисертаційної роботи.

Зауваження та загальна оцінка роботи. Загалом, дисертаційна робота **Горбця М. Ю.** є завершеним фундаментальним науковим дослідженням із вираженим практичним застосуванням, яке позбавлене суттєвих хиб та принципових недоліків. Однак, при детальному ознайомленні із дисертаційним матеріалом виникла низка зауважень, а також виявлено дрібні неточності та помилки:

1. У авторефераті доречно було б навести нумерацію схем, деякі з яких є дуже перевантаженими, що приводить до кількох питань з приводу положення і природи замісників. На кшталт, у першій схемі на сторінці 22 є перетворення сполуки **52** до **53** при дії оцтової кислоти за кімнатною температурою, але естерна група $R^1OC(O)$ трансформується у кетонну групу R^2CO .
2. У авторефераті на сторінці 21 наведено: «реагувати з утвореним *in situ* діетиламіном», але реагує диметиламін.
3. У дисертації на сторінках 5 і 6 наведено: «ортомурашиного ефіру», але далі та в авторефераті вживано вірний термін «ортомурашиний естер».
4. На мою думку, дослідження внутрішньомолекулярного водневого зв'язку у *N*1-арил-2-піридон-3-карбоксамідів та 2-арилімінокумарин-3-карбоксамідів за допомогою ЯМР спектроскопії можна доповнити також ІЧ дослідженням.
5. Автор синтезував багато гетероциклічних сполук, більшість з яких безперечно повинні мати високу біологічну активність, але, на жаль, не коментує можливі напрямки їх використання з точки зору медичної хімії. Доречно було б коротко представити позицію автора стосовно майбутніх або вже отриманих результатів дослідження біологічних властивостей отриманих сполук.

Зазначені зауваження не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому і не применшують її наукового рівня.

Висновок

Вважаю, що за актуальністю, рівнем наукової новизни, обсягом виконаних досліджень, достовірністю одержаних висновків та практичною цінністю дисертаційна робота Горобця Миколи Юрійовича «Керовані багатокомпонентні реакції поліфункціональних сполук у синтезі гетероциклів» повністю відповідає вимогам п. 7, 8, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17.11.2021 року № 1197 із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ, № 502 від 19.05.2023 та № 507 від 03.05.2024, які висувуються до докторських дисертацій, і рекомендуються до захисту на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук зі спеціальності 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

Доктор хімічних наук, старший науковий співробітник,
керівник відділу тонкого органічного синтезу
Інституту біоорганічної хімії та
нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України



Ігор GERUS

