

ВІДГУК

офіційного опонента

Волочнюка Дмитра Михайловича

на дисертаційну роботу

ГОРОБЦЯ МИКОЛИ ЮРІЙОВИЧА

**«КЕРОВАНІ БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ СПОЛУК
У СИНТЕЗІ ГЕТЕРОЦИКЛІВ»,**

ПОДАНОЇ НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЯ ДОКТОРА ХІМІЧНИХ НАУК

ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ 02.00.03 – ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

Тема дисертації та її актуальність

Розпочнемо аналіз дисертації з її назви, маючи на увазі природне питання відповідності назви суті дисертаційної роботи. Дисертацію дійсно присвячено вивченню багатокомпонентних реакцій, хоча в роботі розглянуто також і небагатокомпонентні реакції. Щодо їхньої «керованості», то навіть попереднє ознайомлення з роботою показує, що автор під цим терміном розуміє можливість скеровувати перебіг реакції в різні напрями, тобто йдеться про контрольовану селективність — іншими словами, про можливість отримання різних типів продуктів із тих самих реагентів залежно від умов реакції. Узагальнення «...у синтезі гетероциклів», на мій погляд, могло б викликати дискусію, адже робота будується на вивченні модифікацій реакцій Ганча та Біджинеллі. Про це йдеться і у формулюванні мети роботи. Проте висновки, одержані автором дисертації щодо принципів створення нових багатокомпонентних реакцій, насправді є універсальними і можуть бути застосовані для синтезу різних типів гетероциклів, не обмежуючись згаданими типами багатокомпонентних реакцій.

І нарешті, поліфункціональні сполуки. Сполуки, що містять більше однієї функціональної групи, зазвичай і використовуються в згаданих багатокомпонентних реакціях, тож використання цього терміна може здатися тривіальним. Однак у роботі автор вивчав саме вплив додаткових функціональних груп на перебіг взаємодій та на реакційну здатність. Зокрема, досліджувалася заміна звичайних ароматичних альдегідів на саліцилові у модифікаціях реакції Біджинеллі, а також заміна амідної функціональної групи на гіdraзинову у варіантах реакції Ганча, тощо. І навпаки, ацетооцтовий естер — класичну поліфункціональну компоненту в реакції Біджинеллі — автор замінює на простий кетон, ацетон (тобто зменшуючи кількість функціональних груп у реагенті), але при цьому отримує низку неочікуваних результатів у варіанті реакції з використанням

3-амінотріазолу — поліфункціонального замінника сечовини в цій реакції. Таким чином, назва роботи повністю відповідає її змісту та суті.

З позиції сучасної органічної хімії як фундаментальної науки та з урахуванням практичних потреб глобальної хімічної індустрії, тема дисертаційної роботи Миколи Юрійовича Горобця є виключно актуальною. Вона знаходиться на перетині стратегічних напрямів розвитку хімії малих органічних молекул, що мають безпосереднє значення для медичної хімії, фармацевтичного сектору, агрохімії, матеріалознавства та біотехнологій. Багатокомпонентні реакції (БКР) є одним із найефективніших методів отримання структурно різноманітних лікоподібних молекул із простих та доступних вихідних сполук. Особливе значення мають керовані БКР, які дозволяють спрямовувати перебіг реакції за різними шляхами залежно від умов і використовуваних реагентів, досягаючи бажаної селективності та підвищеного молекулярного різноманіття.

У дисертації Горобця ця керованість досягається завдяки раціональному вибору поліфункціональних компонентів, модифікаціям класичних реакцій Біджинеллі та Ганча, а також застосуванню мікрохвильової активації, що відповідає сучасним тенденціям у сфері «зеленого» та прискореного синтезу.

Робота Горобця є прикладом практично орієнтованого фундаментального дослідження. Молекулярне різноманіття, якого вдається досягнути завдяки впровадженню новітніх підходів — зокрема заміні реагентів та створенню модульного підходу до багатовекторних і багатокомпонентних реакцій — істотно розширює хімічний простір, доступний для пошуку біоактивних сполук. Це критично важливо в умовах постійного попиту глобальних R&D-підрозділів на нестандартні рішення для створення нових хімічних скафолдів.

Таким чином, дисертаційна робота доповнює сучасний інструментарій органічної хімії новими практично значущими підходами до керованого синтезу. Вона вдало поєднує глибокий теоретичний аналіз із прикладною цінністю та робить вагомий внесок як в академічну, так і в індустріальну хімію. *Висока актуальність* теми та своєчасність виконання цієї роботи не викликають жодних сумнівів.

Структура дисертації

Дисертація складається з наукової доповіді українською мовою та збірки публікацій, переважно англійською мовою. Я прослухав доповідь дисертанта під час попереднього розгляду дисертації та уважно ознайомився зі зібранням публікацій Миколи Юрійовича. Повні тексти

статей логічно структуровані за змістом дисертації: вступ і три розділи, кожен із яких супроводжується поясненнями щодо принципів об'єднання публікацій та наукових положень, що виносяться на захист. Такий підхід забезпечує цілісність дослідження, виконаного за визначеною темою та з дотриманням логіки наукової роботи.

З об'єктивних причин доповідь дисертанта має обмежений обсяг і включає лише ключові положення, здобуті у межах другого та третього розділів. У зв'язку з цим, виконуючи обов'язки офіційного опонента, нижче я формулюю свої запитання до дисертанта, що стосуються матеріалу першого розділу, представленого у тексті дисертації та авторефераті, але не розкритого у доповіді. Після отримання відповідей на ці запитання всі можливі зауваження щодо повноти викладення результатів у доповіді можуть бути зняті в ході обговорення.

Обґрунтованість наукових положень

Наукові положення, що виносяться на захист дисертантом, чітко сформульовані під посиланнями на кожен з авторських публікацій і повністю відповідають опублікованим результатам, а також загальній тематиці дисертаційної роботи. Їх обґрунтованість підтверджується незалежним рецензуванням, який проходили рукописи статей перед публікацією в авторитетних міжнародних журналах, більшість з яких на момент виходу належали до першого квартилю (Q1) у відповідних наукометричних базах. До таких видань належать *Organic Letters*, *Tetrahedron*, *Tetrahedron Letters*, *ACS Combinatorial Science*, *RSC Advances*, *The Chemical Record*. Високий рівень редакційної та наукової експертизи цих журналів є вагомим підтвердженням достовірності та новизни результатів, представлених у дисертації. Крім того, результати роботи неодноразово доповідалися автором на конференціях різного рівня, де були обговорені у ході публічних наукових дискусій.

Додатково, дисертація пройшла попередній розгляд на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.061.14 при Харківському національному університеті імені В.Н. Каразіна, в межах якого я мав змогу поставити запитання дисертанту та взяти участь в обговоренні представленої наукової доповіді. Як саме обговорення, так і позитивні відгуки рецензентів ще раз підтвердили обґрунтованість заявлених автором положень.

У процесі власного аналізу матеріалів дисертації я додатково переконався, що всі представлені результати мають надійні експериментальні підтвердження, добре узгоджуються з сучасними уявленнями органічної хімії і доповнюють наявний науковий арсенал новими підходами до створення нових БКР для селективного синтезу

різноманітних гетероциклічних сполук, які можуть бути застосовані й поза межами модифікацій реакцій Ганча та Біджинеллі.

Новизна роботи, висновки і їхня достовірність

Дисертаційна робота має вагому наукову новизну як за темою, так і за цілями й отриманими результатами. Вона проявляється у кількох ключових аспектах, зокрема у впровадженні мікрохвильової активації, розробці нових варіантів багатокомпонентних реакцій Біджинеллі та Ганча, а також у формуванні принципів створення нових багатокомпонентних реакцій — концептуальному підході модульного послідовного синтезу гетероциклів через багатовекторні взаємодії. Особливо варто відзначити, що деякі з прикладів таких послідовностей були вперше використані автором ще у публікації 2004 року, задовго до того, як ці принципи були незалежно сформульовані іншими дослідниками. Це підтверджує пріоритет автора і є вагомим індикатором самостійного дослідження та справжньої новизни. Такий факт складно відтворити заднім числом.

Наукова новизна дослідження чітко сформульована в роботі та подана як у загальній, так і в деталізованій формі, що полегшує аналіз змісту й дозволяє адекватно оцінити глибину та обсяг дослідження. Висновки логічно узгоджуються з поставленою метою та завданнями дослідження, демонструючи послідовне вирішення кожного з них. Вони структуровані, ґрунтуються на отриманих результатах і охоплюють основні аспекти дослідження, послідовно узагальнюючи здобутки автора.

У роботі для всіх нових реакцій запропоновано механізми, які обґрунтовано як експериментальними (включаючи ізоляцію та характеристику проміжних і побічних продуктів, варіацію умов), так і теоретичними методами. Автор також широко посилається на відповідну наукову літературу, веде фахову дискусію на сторінках публікацій, використовує опубліковані дані та за необхідності їх спростовує. Це свідчить про глибоке розуміння контексту та високу обізнаність у сучасному стані досліджень у галузі.

Особливу увагу заслуговує дослідження альтернативного напрямку реакції Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу. Представлена інтерпретація хімічних процесів підкріплена результатами надійних структурних досліджень — таких як двовимірний ЯМР-спектроскопія та рентгеноструктурний аналіз, — а також логічно обґрунтованим механізмом реакцій і даними щодо впливу умов та природи замісників на стереоселективність та вихід продуктів. Це свідчить як про глибоке розуміння автором хімічної природи досліджуваних процесів, так і про належний рівень експериментального контролю.

Автор також аналізує реакції з неочевидними або складними механізмами, серед яких перегруповання типу Димрота з ANRORC-механізмом, а також дегідратація альтернативних продуктів реакції Біджинеллі, що супроводжується перегрупованням гетероциклічного скелета. Це підкреслює як фундаментальну цінність роботи, так і її актуальність для подальшого розвитку хімії азолів.

Достовірність висновків підтверджується не лише розмаїттям експериментальних прикладів, але й системним підходом до аналізу проміжних продуктів та їх подальшої трансформації. Обґрунтування вибору реагентів, умов реакцій та інтерпретація отриманих результатів є переконливими й не викликають сумнівів у достовірності заявлених положень. Робота має значний потенціал як для подальшого розвитку методології органічного синтезу, так і для практичного застосування у створенні біологічно активних сполук.

Практичні результати

У дисертаційній роботі розв'язано актуальну науково-практичну задачу — створення нового підходу до проведення багатокомпонентних реакцій, що реалізується через концепцію *модульних послідовностей взаємодій*. Запропоновано та застосовано оригінальний принцип зупинки реакційного процесу на стадії формування ключового інтермедіату з подальшим його використанням у різних напрямках синтезу. Такий підхід передбачає залучення поліфункціональних реагентів і варіативних умов, що дозволяє реалізовувати декілька шляхів трансформації одного й того ж інтермедіату (тобто, універсального інтермедіату) з утворенням структурно різноманітних продуктів. Це надає реакційному процесу високого ступеня гнучкості та відкриває нові можливості для планування синтезу.

У межах цієї концепції також удосконалено відомі підходи з поетапною заміною реагентів у багатокомпонентних реакціях. Запропоновані варіанти забезпечили доступ до нових типів структур, які не можуть бути отримані класичними методами. Реалізація цього принципу на практиці продемонстрована в ряді експериментальних прикладів, у яких на основі вже відомих реакцій створено нові варіанти багатокомпонентного синтезу з високою селективністю та ефективністю.

Представлений підхід має не лише експериментальну цінність, але й значний теоретичний потенціал: він формує основу для подальшої розробки нових стратегій органічного синтезу, зокрема у хімії азолів і споріднених гетероциклів. Усі результати і висновки дисертаційної роботи логічно випливають із проведених досліджень, ґрунтуються на сучасних уявленнях

органічної хімії та підтверджені повноцінними експериментальними даними.

Суто практично-цінними є описання оригінальних методів синтезу нових гетероциклічних сполук, їхніх характеристичних аналітичних та спектральних даних, всього масиву наукоємної інформації представленої в експериментальних частинах та супровідних матеріалах в публікаціях автора.

Питання та зауваження

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою не було виявлено суттєвих недоліків, які могли б викликати принципові зауваження. Разом з тим, особистий науковий інтерес до змісту дослідження спонукає мене поставити кілька запитань, які стосуються змістовного наповнення роботи.

1. У першому розділі, присвяченому застосуванню мікрохвильового випромінювання для розширення варіативності продуктів реакції Біджинеллі, автор наводить лише три експериментальні роботи, що безпосередньо стосуються синтезу та модифікації відповідних сполук. Чи достатньо цього емпіричного матеріалу, щоб сформулювати загальний висновок про ефективність мікрохвильового нагріву як інструменту оптимізації умов нових реакцій синтезу й модифікації гетероциклів?

2. Другий і третій розділи роботи — присвячені відповідно реакціям за участі амінотриазолу в модифікованій реакції Біджинеллі та синтезу похідних піридину через варіанти реакції Ганча — є вельми змістовними й глибокими, кожен із яких міг би окремо стати предметом докторської дисертації. Водночас, ці напрямки досліджень виглядають паралельними. Чи намагався автор знайти між ними концептуальний міст? Зокрема, чи розглядав він можливість застосування модульного підходу у варіантах реакції Біджинеллі?

3. Дещо окремо від основної лінії дослідження виглядає публікація, присвячена вивченню впливу внутрішньомолекулярного водневого зв'язку на спектральні характеристики модельних амідів та їхню реакційну здатність. Це вже площина фізичної органічної хімії, з відчутним ухилом у фундаментальне дослідження. Яким чином, на думку автора, ці результати інтегруються у загальну синтетичну спрямованість роботи? Чи бачить він у них прикладну або методологічну цінність?

Поставлені питання не є критичними та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи. Вони зумовлені моєю особистою зацікавленістю в авторському баченні логіки та перспектив розвитку окремих напрямків дослідження.

Висновок про відповідність дисертації умовам положення

Питання, що виникли не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому і не применшують її наукового рівня. 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 до докторських дисертацій, викладених у «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 Кабінету Міністрів, № 502 від 19.05.2023 та № 507 від 03.05.2024, та регламентуючим документам МОН України, а її автор **Горбець М.Ю.** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора хімічних наук зі спеціальності 02.00.03 – органічна хімія.

Доктор хімічних наук, професор,

завідувач відділу медичної хімії

Інституту органічної хімії НАН України

Д. М. Волочнюк

