

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію **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 роботи. Дисертаційна робота Миколи Горобця виконана у галузі хімії гетероциклічних сполук, практичне значення яких у різних сферах життя (фармація, медицина, нові матеріали, сільське господарство) важко переоцінити. Зокрема, близько двох третин відомих лікарських засобів належать до гетероциклічних сполук, а серед них найчастіше зустрічаються азотовмісні гетероцикли, у тому числі – піридин та піримідин. Одними з кращих інструментів для конструювання цих гетероциклів з різноманітними замісниками є модифікації багатокомпонентних реакцій Ганча та Біджинеллі, які досліджували у цій дисертаційній роботі, що й обумовлює її актуальність. Рациональний підхід до створення нових лікарських засобів потребує розробки нових підходів до розширення молекулярного різноманіття, які б давали змогу синтезувати велику кількість різноманітних органічних молекул з невеликою молекулярною масою та широкою варіабельністю структури для скринінгу їхньої біологічної активності. Такі підходи опрацьовано у дисертації М. Горобця. Новий погляд автора на класичні реакції Біджинеллі та Ганча дозволив значно розширити межі їхнього застосування через використання поліфункційних вихідних сполук для пошуку нових реакцій з багатовекторною спрямованістю. Дисертант вирішував задачу щодо контролю за селективністю формування різних типів продуктів з одного набору реагуючих компонентів, використовуючи, зокрема, розроблений підхід модульних послідовностей реакцій та один з найефективніших інструментів для пошуку оптимальних умов органічних реакцій – мікрохвильовий синтез.

Робота виконана у руслі низки наукових тем відділу органічної та біоорганічної хімії НТК «Інститут монокристалів» НАНУ.

Наукова новизна. У дисертаційній роботі мікрохвильовий синтез був випробуваний та освоєний як ефективний інструмент органічного синтезу. У

той час, коли автор почав проводити дослідження в області контрольованого мікрохвильового синтезу, ці роботи мали беззаперечну наукову новизну.

Використання модифікованої реакції Біджинеллі за принципом заміни реагентів дозволило встановити нову регіонаправленість реакції з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу, де у м'яких умовах утворюються 5-арилзаміщені тетрагідротриазолопіримідини. Розроблено селективний метод *N*3-ацилювання дигідропіримідинів Біджинеллі. Відкрито нову модифікацію реакції Біджинеллі за участю кислоти Мелдрума та карбонату гуанідину, вперше вивчено варіант реакції Біджинеллі з використанням вихідних 2-амінопіридинів або 2-амінопіримідинів, 2-оксоальдегідів, та циклічних 1,3-дикарбонільних сполук, яка приводить до заміщених імідазо[1,2-*a*]азинів.

Використовуючи один з принципів створення нових багатокомпонентних реакцій (заміна реагентів) автор знайшов нову направленість в перетвореннях у відомій багатокомпонентній реакції, розширив межі її застосування, запропонував механізм нової реакції. У новій модифікації реакції Біджинеллі вперше застосовано α -ацетилбутиролактон як α -карбонільну СН-кислоту, що дозволило отримати з високою стереоселективністю нову гетероциклічну спіро-систему, в якій тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідин поєднаний з дигідро-2-фураноновим фрагментом. На основі проведених експериментів дисертант запропонував механізм формування тетрагідропіримідинового циклу за альтернативною до класичної направленістю.

Автор розробив новий принцип створення багатокомпонентних реакцій через використання модульних послідовностей. З використанням концепції модульних послідовностей створено низку нових багатокомпонентних реакцій, варіацій несиметричного синтезу піридинів за Ганчем.

Вперше вивчено реакції етоксиметиленових похідних малондинітрилу, етилціаноацетату та діетилмалонату з ціаноацетамидами, які проходять за двома конкуруючими напрямками.

Розроблена нова послідовна двостадійна трикомпонентна реакція, що включає стадію взаємодії 1,3-дикетонів з DMFDMA і подальшу реакцію

утворених енамінів з N-заміщеними ціаноацетамідами, яка за наявності основи веде до заміщених 2-піридон-3-карбоксамідів. При використанні циклічних 1,3-дикетонів за кімнатної температури автор зумів виділити проміжні солі діенолятів – реакційноздатні інтермедіати, з яких у різних умовах одержано декілька типів продуктів. Цю ж методологію зупинки реакції на стадії утворення реакційноздатного універсального інтермедіату для подальшої зміни направленості взаємодії було розвинуто і для інших варіантів реакції.

Вперше запропоновано механізм циклізації 2-піридонового циклу за участю ціаногрупи та енольного фрагменту за механізмом, схожим з перегрупуванням Діброта.

Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, їх достовірність. Аналіз матеріалів дисертаційної роботи показує, що дослідження виконані на належному науковому рівні з використанням сучасних методів органічного синтезу, мікрохвильового синтезу та фізичних методів дослідження хімічних сполук, включаючи органічний синтез, хроматографію, елементний аналіз, спектральні методи, хроматомас-спектрометрію, рентгеноструктурний аналіз, квантово-хімічні розрахунки.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані у дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях, доказі будови нових сполук, логічно витікають з отриманих результатів і є достовірними.

Практичним доробком дисертаційної роботи можна вважати внесок у сучасну синтетичну органічну хімію. Застосування принципів створення багатокомпонентних реакцій у поєднанні з використанням технології мікрохвильового синтезу дало змогу запропонувати нові підходи до синтезу функціоналізованих похідних піридину та піримідину, розширивши таким чином хімічний простір для медичної хімії. Важливо, що опрацьовані у роботі принципи мають більш загальне практичне значення, позаяк можуть бути використані для створення схем синтезу інших класів гетероциклів.

У роботі розроблено препаративні методи синтезу низки типів гетероциклічних сполук. Деякі методики узгоджуються з принципами зеленої

хімії. Важливо відзначити, що синтезовані сполуки є перспективними для скринінгу на біологічну активність.

Структура і обсяг роботи. Дисертація складається зі вступу, трьох розділів і висновків; містить 49 повних текстів публікацій автора, в яких є 90 рисунків, 249 схем і 51 таблиця. Загальний обсяг дисертації 484 сторінки.

У *першому розділі* розглянуто, головнo, можливості мікрохвильового синтезу для пошуку умов та проведення органічних реакцій, зокрема, для багатокомпонентних взаємодій, розроблених з використанням принципу заміни реагента в реакції Біджинеллі, а також умов модифікації продуктів цієї взаємодії. Є огляд літературних даних за цією реакцією з використанням класичних умов та модифікацій. Зроблено також огляд щодо використання кислоти Мелдрума у синтезі похідних піридину та піримідину, включаючи модифікації реакції Біджинеллі. Ретельна оптимізація умов мікрохвильової реакції (температура і час реакції, кількість реагенту, основи, каталізатора, природа розчинника) дала змогу розробити загальну методику селективного N3-ацилювання, а також метод виділення продукту. В цій методиці стадії синтезу та очистки реакційної суміші від надлишку ацилюючого реагенту та діацильованого побічного продукту вперше були проведені в умовах мікрохвильового випромінювання з використанням декількох типів скавенджерів. Методики синтезу та виділення продукту виявилися загальнопридатними для використання ангідридів та хлорангідридів ароматичних і аліфатичних кислот. Розроблено новий метод мікрохвильового синтезу похідних імідазо[1,2-а]азинів, структурних аналогів лікарських препаратів золпідем і алпідем. У новому варіанті реакції Біджинеллі було змінено всі три класичних компоненти. Так, роль 1,3-бінуклеофілу відігравали 2-амінопіридини або 2-амінопіримідини, альдегідною компонентою були 2-оксоальдегіди, а замість ацетооцтового естеру використовували циклічні 1,3-дикарбонільні сполуки. З'ясовано, що це змінило механізм реакції та структуру продукту.

Другий розділ присвячений вивченню модифікації реакції Біджинеллі з використанням 3-аміно-1,2,4-триазолу та зі зміною всіх трьох класичних

компонентів, що привело до нової регіонаправленості реакції. Виявлено, що взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу, саліцилових альдегідів з ацетоном або деякими іншими кетонами у м'яких умовах спочатку приводить до утворення основи Шиффа з саліцилового альдегіду та амінотриазолу, а продуктами термодинамічного контролю взаємодії стають похідні бензоксадіазоцину. Показано також, що деякі продукти альтернативної направленості – тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідини здатні перегруповуватися у раніше відомі “класичні” дигідротриазоло[1,5-*a*]піримідини.

Синтез серії бензоксадіазацинів (продуктів термодинамічного контролю) із використанням заміщених саліцилових альдегідів, C5-заміщених 3-аміно-1,2,4-триазолу та ацетону показав загальний характер знайдених умов взаємодії, але й виявив, що стабілізовані спряженням замісників проміжні основи Шиффа мають знижену здатність до формування кінцевих продуктів реакції, що дозволило зрештою запропонувати механізм утворення бензоксадіазацинів.

Загальний метод синтезу стабільних продуктів кінетичного контролю було розроблено з використанням α -ацетилбутиролактону як еквівалента ацетооцтового естеру у реакції Біджинеллі. Це дало змогу у м'яких умовах одержати спіропохідні тетрагідротриазоло[1,5-*a*]піримідини з дигідро-2-фураноновим фрагментом та точно встановити стереохімічну будову продуктів, що дозволило обґрунтувати механізм взаємодії.

У *третьому розділі* описана методологія створення нових багатокомпонентних реакцій за принципом модульних послідовностей взаємодій, чи за принципом створення модульних реакцій на прикладах модифікацій реакції Ганча. Такі підходи дають змогу отримувати різні продукти одnoreакторних послідовних багатокомпонентних реакцій, оскільки інтермедіат стає універсальним для кількох перетворень, а варіювання продуктів реакції відбувається завдяки додаванню різних реагентів і зміни умов на останній стадії. У несиметричному варіанті реакції Ганча дисертант замість альдегідів використовував диметилацеталь диметилформаміду (DMFDMA), як

CN-кислоти – метиленактивний нітрил та α -карбонільну CN-кислоту. Завдяки високій реакційній здатності DMFDMA до CN-кислот стає можливим його застосування як C1-синтону. З'ясована обмеженість використання ортомурашиного естеру як C1-синтону через його низьку реакційну здатність у відношенні до CN-кислот. Систематично досліджені реакції етоксиметиленових похідних малондинітрилу, етилціаноацетату та діетилмалонату з ціаноацетамидами, які відбуваються за двома конкуруючими напрямками з формуванням 2-піридонового циклу. У цьому розділі описано також методи виділення солей 4-ціанобутадієнолятів – універсальних інтермедіатів у декількох розроблених за цим принципом багатокомпонентних одnoreакторних перетвореннях та їхня реакція з первинними амінами, що веде до N1-заміщених 2-піридон-3-карбоксамідів.

За обсягом та якістю досліджень ця робота відповідає рівню докторської дисертації.

Повнота опублікування результатів дисертації у наукових фахових виданнях. Всі положення дисертаційної роботи ґрунтовно висвітлено у 49 наукових працях, в тому числі в 3 главах колективних монографій, 28 статтях (з яких 27 – входять до наукометричних баз, а 16 статей – у журналах першого і другого кварталів) і 18 тезах конференцій. Варто відзначити високий рівень публікацій. Реферат за змістом відповідає дисертації та відображає суть роботи.

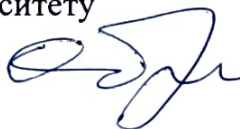
Зауваження і запитання. Зважаючи на те, що основою дисертації є статті, опубліковані у рецензованих міжнародних журналах, і виклад результатів, і експериментальна частина досить добре вивірені.

- Не зовсім зрозуміло, чому положення сигналу протона, який не утворює внутрішньомолекулярний водневий зв'язок залежить від концентрації сполуки, про що йдеться при обговоренні спектрів ^1H ЯМР сполук 43.
- У роботі детально проаналізовано умови перебігу досліджуваних реакцій Біджинеллі. Але як каталізатор використано лише HCl . Варто було випробувати й інші каталізатори цієї реакції.

- У випадках, коли у триазолі був електронноакцепторний замісник, а у саліциловому альдегіді – електронодонорний, то реакція проходила з ускладненнями або зовсім зупинялася на стадії формування основ Шиффа. То який замісник гальмує реакцію і як це узгоджується із запропонованим механізмом?
- Чи можна при застосуванні 3-аміно-1,2,4-триазолу в реакції Біджинеллі чітко впливати на напрям реакції (класичний або альтернативний), змінюючи лише умови реакції?

Зауваження не є суттєвими і не впливають на позитивну оцінку роботи. Вважаю, що за актуальністю та новизною одержаних результатів, їх практичним значенням та обсягом досліджень дисертаційна робота «Керовані багатокомпонентні реакції поліфункціональних сполук у синтезі гетероциклів» 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, Горобець Микола Юрійович заслуговує присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
завідувач кафедри органічної хімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка,
доктор хімічних наук, професор

 Микола ОБУШАК

Підпис Миколи Обушака засвідчую:
Вчений секретар
Львівського національного університету
імені Івана Франка, доцент

