

## РЕЦЕНЗІЯ

рецензента, головного наукового співробітника НДІ хімії та геології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара, доктора фармацевтичних наук, професора Коваленко Сергія Івановича на дисертаційну роботу Тимошенка Кирила Ігоровича «Фотокаталітичні та мультикомпонентні методи одержання функціоналізованих похідних фєроцену та амінопохідних ТГФ», представлену на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 Хімія

**Актуальність обраної теми дисертаційного дослідження.** Незважаючи на значний період розвитку хімії гетероциклічних сполук, вона є і залишається однією із важливих напрямків досліджень речовин органічної природи. Цінними та важливими є також дослідження спрямовані на розробку підходів, які дозволяють вводити до складу гетероциклів атоми або молекулярні фрагменти, що не є типовими для органічних речовин. Тим більш, що подібна стратегія є виправданою та привела до розробки, наприклад, одного із важливих напрямків хімії, а саме металоорганічної хімії, і суттєво розширила сфери застосування органічних сполук. Наразі, фєроцени – важливий клас металоорганічних сполук з унікальними властивостями та різноманітним хімічним потенціалом. Так, вони застосовуються у різних галузях промисловості, включаючи аерокосмічну, сільське господарство та енергетику. Наприклад, вони використовуються як антидетонатори у паливі, термостабілізатори для полімерів, вихідні сполуки у металоорганічному синтезі тощо. Крім того, їх широкий спектр біологічної активності показав їх перспективність застосування у розробці лікарських препаратів.

Таким чином, обрана автором молекула фєроцену з карбонільною та 4-хлоробутаноїльною групами є вдалою матрицею для формування нових фєроценвмісних гетероциклів, а дослідження спрямовані на розробку нових методів конструювання (мультикомпонентні та фотокаталітичні методи) гетероциклічних сполук та вивчення їх цінних властивостей є актуальними. Саме такий напрямок виконання дисертаційної роботи було обрано Тимошенком Кирилом Ігоровичем.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Тема дисертації відповідає науковому напрямку кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії, а сама робота частково виконана у 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-PKVU-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.

**Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.** Наукова новизна дисертаційної роботи не викликає сумніву і, насамперед, є прикладом гарного дослідження з органічної хімії та характеризується ретельно виконаним хімічним експериментом.

Основні фрагменти та результати наукової новизни, які викладені автором, підтверджені першоджерелами та включають:

- розробку ефективного методу синтезу фєроценовмісних 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів з доступного  $\gamma$ -хлоробутаноїлфєроцену з гідразином та його заміщеними;
- дослідження застосування фєроценкарбальдегіду у синтезі гетероциклічних сполук, у тому числі з використанням мультикомпонентних реакцій. При цьому показано, що



фероценкарбальдегід вступає в реакцію Біджинеллі та багатокомпонентні синтези як класичні ароматичні альдегіди. Крім того, продемонстровано можливість синтезу фероценілбензімідазолу в умовах фотохімічної реакції.

- розроблено ефективний синтез амінопохідних тетрагідрофурану шляхом Pd-каталізованого фотохімічного амінування ТГФ різноманітними амінами, в тому числі амінами фероценового ряду;
- обговорені механізми реакцій, які використовувалися для синтезу цільових продуктів, вивчені фізико-хімічні властивості та спектральні характеристики (ЯМР-спектри, в тому числі рентгеноструктурний аналіз) синтезованих сполук, що вказує на комплексний характер дисертаційної роботи;
- досліджена та обговорена цитотоксичність фероценовмісних 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів по відношенню до клітин колоректального раку (HT-29, DLD-1), карциноми молочної залози (MCF-7, MDA-MB-231) та лейкемії (Jurkat, RPMI-8866).

Коректність та достовірність наведених дисертантом наукових результатів не викликає жодних сумнівів. Про це свідчить, в першу чергу, дві наукові публікації результатів дисертаційної роботи у рейтингових наукових журналах: *J. Mol. Struct.* та *J. Chem. Tech.*

**Практичне значення одержаних результатів.** Розробка препаративних методів одержання раніше неописаних фероценовмісних гетероциклів з використанням мультикомпонентних та фотохімічних реакцій, а також системне дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук є важливим для теорії та практики органічного синтезу. Основні наукові і практичні результати дисертаційної роботи пройшли апробацію на наукових конференціях. Хоча в джерелах немає прямої вказівки на *впровадження результатів дисертації в практику чи навчальний процес*, цінність отриманих результатів для подальших розробок є очевидною.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність.** Експериментальні дослідження виконані дисертантом на високому науковому рівні. Переконаливо виглядає застосування сучасних методів дослідження структури синтезованих сполук. Дисертацію побудовано згідно запропонованої мети та поставлених завдань. Вибір об'єкта досліджень та предмету роботи є коректним. Наукові положення та рекомендації дисертаційного дослідження є науково обґрунтованими і базуються на комплексному аналізі отриманих експериментальних даних, широкого набору використаних методик та методів, логічно витікають із проведених досліджень та відповідають поставленим завданням, цілком узгоджуються із висновками по розділам та загальними висновками. Наведені на схемах та рисунках дані є коректними та достовірними. Отже, зміст дисертації Тимошенка К. І. повною мірою відображає виконану роботу та відповідає темі дисертації.

**Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.** Здобувач продемонстрував розуміння теми дослідження та впорався з поставленими науковими завданнями. Мета дослідження, а саме розробка методів синтезу, дослідження спектральних, фізико-хімічних та біологічних властивостей нових гетероциклічних систем на основі  $\gamma$ -хлоробутаноїлфероцену та фероценальдегіду та розробка фотохімічного амінування тетрагідрофурану, у тому числі амінами фероценового ряду – була повністю досягнута. Автор показав вміння самостійно планувати та проводити наукове дослідження, включаючи патентний пошук, аналіз літератури, формування мети і завдань, виконання експериментальної частини та статистичну обробку даних. На достатньо високому рівні володіє сучасними методами органічного синтезу та фізико-хімічного аналізу сполук.

**Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.** Порушень академічної доброчесності в тексті дисертаційної роботи і наукових публікаціях, в яких опубліковано основні результати дослідження, не виявлено.

**Структура дисертації та аналіз вмісту.** Результати дисертаційного дослідження



Тимошенка К. І. викладено на 165 сторінках друкованого тексту. Робота складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, п'яти розділів, висновків, переліку використаних джерел (134 посилання) та додатку, що також включає список публікацій здобувача. Дисертація містить 83 схеми, 18 рисунків та 5 таблиць.

**Перший розділ «Застосування похідних фероцену у синтезі гетероциклічних сполук»** – огляд літератури, у якому автор розкриває унікальні фізико-хімічні та біологічні властивості фероцену та аналізує літературні дані щодо методів синтезу гетероциклів, які містять фероценовий фрагмент, та гетероциклів до яких анельований фероцен. Обсяг та зміст літературного огляду відповідають темі та завданням дисертаційної роботи і в достатній мірі та висвітлюють сучасний стан проблеми.

**Другий розділ «Розробка доміно-реакції синтезу фероцензаміщених 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів та оцінка їх біологічного потенціалу»** власне присвячений розробці ефективного методу синтезу фероценовмісних 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів з доступного  $\gamma$ -хлоробутаноїлфероцену та заміщених гідразинів. Автор, розробив та оптимізував методику синтезу фероценовмісних 1,4,5,6-тетрагідропіридазинів на основі  $\gamma$ -хлоробутаноїлфероцену фенілгідразину та ізопропілгідразину. Синтезував значну хімічну бібліотеку, детально дослідив спектральні характеристики нових гетероциклів, у тому числі рентгеноструктурним аналізом. Позитивною частиною даного розділу є дослідження нових сполук на цитотоксичність по відношенню до псевдо-нормальних та ракових клітин.

**Третій розділ «Використання фероценкарбоксальдегіду в багатокомпонентних реакціях для синтезу гетероциклічних фероценів»** присвячений вивченню поведінки фероценкарбоксальдегіду у багатокомпонентних реакціях для синтезу гетероциклів з фероценовим фрагментом. Наразі це дало змогу автору оцінити реакційну здатність запропонованої структури і виділити ряд нових гетероциклів, які містили фероценовий фрагмент. Крім того, у розділі обговорені можливі механізми протікання реакцій.

**В четвертому розділі «Фотохімічне амінування ТГФ фероценвмісними та іншими амінами»** дисертант пропонує метод Pd-каталізованого фотохімічного амінування ТГФ різноманітними амінами, у тому числі амінами фероценового ряду. Проводить детальне дослідження умов синтезу шляхом варіювання паладієвих каталізаторів, лігандів, основ, реагенту для перенесення атомів водню (НАТ), джерела світла та часу опромінення, проводить серію експериментів для пояснення механізму протікання реакції.

**В п'ятому розділі «Експериментальна частина»** наведені описи експериментальних процедур та методик, що використовувалися, а також спектральні дані синтезованих дисертантом сполук.

Таким чином, аналіз розділів дисертаційного дослідження вказує на достатній науковий рівень, цінність та обґрунтованість зроблених у роботі висновків та рекомендацій, які повністю відповідають окресленим на початку дослідження завданням.

**Повнота викладу основних результатів.** За темою дисертаційного дослідження Тимошенком К. І. зі співавторами опубліковано 10 наукових праць, зокрема 2 наукові експериментальні статті у журналах: *J. Mol. Struct. (Q2)* та *J. Chem. Tech. (Q4)*, міні-огляд за темою у журналі *Chem. Het. Comp. (Q4)*, 1 патент України та 6 тез доповідей на міжнародних та вітчизняних фахових наукових конференціях. Публікації повністю відображають основний зміст дисертаційної роботи.

**Зауваження та загальна оцінка роботи.** В цілому аналіз дисертаційної роботи залишає позитивне враження, автором зроблено об'ємне наукове дослідження, що безумовно має фундаментальну та практичну цінність для хіміків, що працюють в галузі органічного синтезу. Проте, незважаючи на загалом високий рівень дисертаційної роботи та її певний науковий та практичний внесок, у роботі все ж таки зустрічаються невеликі вирази, граматичні та дидактичні помилки.

Хотілося також вказати автору на ряд зауважень та задати деякі питання.

- по-перше, бажано після розділів 2, 3 та 4 написати висновки;



- *по-друге*, літературний огляд, на мою думку, є неструктурований. Тобто, він виглядав би набагато логічніше та зрозуміліше, якби автор його структурував по вихідним сполукам, наприклад, синтез на основі фeroценкарбальдегіду, ацетилфeроцену та його заміщених, фeраценокарбонових кислот та їх заміщених, окремо показав мільтикомпонентні реакції і т.д. Окрім того, огляд містить граматичні та стилістичні помилки, на схемах не завжди вказані виходи продуктів тощо.
- *крім того*, не зрозуміло, чому у розділі 2 автор почав розробку методики синтезу 3-фeроценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазинів з 4-хлорбутаноїлфeроцену та фeнілгідазину, а не безпосередньо з гідазингідрату. Дана методологія дозволила б додатково дослідити реакційну здатність незаміщеного 3-фeроценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазину по відношенню електрофілів (галогеналкани, ангiдриди кислот, ізоціанати, ізотіоціанати та інші), розробити альтернативні методи синтезу, розширити комбінаторну хімічну бібліотеку, за рахунок введення подовжених алкільних заміщених, бензильних та ацильних заміщених, карбаматів, сечовин тощо;
- враховуючи механізм реакції взаємодії 4-хлорбутаноїлфeроцену із гідазинами (схема 2.2.1) та Ваше ствердження, що наявність електронодонорних чи електроноакцепторних замісників у ланцюгу гідазинів в більшості випадків не перешкоджає протіканню реакції, поясність, які все ж таки, продукти реакції утворюються при взаємодії вихідної сполуки з гідазинами та гідазидами, які наведені у додатку А (схема А1)?
- в продовження питання, тоді не зрозуміло чому Вами не проведено спробу посилення електрофільних властивостей атому Карбону біля атому Хлору у 4-хлорбутаноїлфeроцену шляхом додавання натрію йодиду (реакція Фінкельштейна)? На мою думку, даний процес дозволив розширити список похідних гідазину, які б приймали участь у реакції, змінив би її швидкість та тривалість?
- за Вашим ствердження кетосульфон веде себе як метиленактивна сполука у реакції Біджінеллі (схема 3.1.5), тоді не зрозуміла його поведінка у реакціях наведених на схемах 3.1.10 та 3.1.11. Чим Ви це пояснюєте?
- хотілось почути, чому у розділі 4 Ви не обговорюєте переваги реакції фотоамінування ТГФ у порівнянні термічною активацією або каталізом, не вказуєте на його обмеження, наводите спектральні дані тільки для 5 сполук у експериментальній частині із 12 синтезованих (Схема 4.1.3), не приділяєте увагу оптимізації фотоамінування ТГФ амінами фeроценового ряду (тільки для одної сполуки тривалість реакції подовжена до 72 годин, а для інших).
- крім того, поясність чому при проведенні реакції фотоамінування ТГФ амінами фeроценового ряду в якості основи Ви використовували калію фосфат, а не церію карбонат, як у випадку «класичних» амінів. На Вашу думку це не являється ключовим фактором для реалізації реакції.
- в розділі 5, автор не зробив віднесення сигналів протонів у  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах.

Зазначені вище зауваження не впливають на загальне позитивне враження від дисертаційної роботи та не знижують її цінність та достовірність.

**Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.** Результати дисертаційної роботи мають науковий потенціал для подальшого використання, а саме синтезований 3-фeроценіл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин може бути застосований як будівельний блок для синтезу біологічно активних речовин, які можуть бути потенційними лікарськими агентами. Методики синтезу, у тому числі фотохімічні, запропоновані автором, а також дані фізико-хімічних властивостей, спектральних особливостей та РСА синтезованих сполук можуть бути використані в теорії і практиці сучасної органічної та медичної хімії. Методологія синтезу нових гетероциклів на основі заміщених фeроцену може бути використана у дослідженнях наукових груп, які працюють в галузі пошуку нових кандидатів у лікарські засоби. Крім того, теоретичні викладки та експериментальні результати роботи можуть бути включені до навчальних матеріалів (лекцій, прак-



тичних занять) для студентів та слухачів ЗВО в галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія.

**Висновок про відповідність дисертації умовам положення.** За результатами аналізу дисертаційної роботи Тимошенко Кирила Ігоровича на тему «Фотокаталітичні та мультикомпонентні методи одержання функціоналізованих похідних фероцену та амінопохідних ТГФ» можна зробити висновок, що за своїм обсягом, актуальністю, науковою новизною, практичною значністю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона повністю відповідає спеціальності 102 – Хімія та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року №261 (зі змінами і доповненнями від 03 квітня 2019 року №283), пунктам 6-9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022р. № 44 (зі змінами внесеними згідно постанови КМУ № 341 від 21.03.2022р.), а її автор, Тимошенко Кирило Ігорович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія.

Рецензент:

Головний науковий співробітник НДІ хімії та геології,  
Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара  
доктор фармацевтичних наук, професор

Сергій КОВАЛЕНКО

«підпис Коваленко С. І. підтверджую»

Вчений секретар

Дніпровського національного університету  
імені Олеся Гончара



Тетяна ХОДАНЕН