

## АНОТАЦІЯ

Лаба Євген-Олег Володимирович. **Тандемні реакції N-ацилювання–циклоприєднання у конструюванні гетероциклічних систем.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія. Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, 2021.

Сучасний стан органічного синтезу потребує нових препаративних стратегій та концепцій, що дають змогу ефективно утворювати нові вуглець-вуглецеві зв'язки між функціоналізованими фрагментами молекул, а також нових синтетичних підходів. До таких підходів належать тандемні та доміно-реакції, однією зі стадій яких є інтрамолекулярне циклоприєднання.

Ми розробили тандемні реакції N-ацилювання–циклоприєднання, які дають змогу конструювати похідні ізоіндолу, анельовані з тіофеновим, пірольним, індольним, бензофурановим фрагментами, а також похідні іптицену, фууро[2,3-с]піроло-2,4-діону та фенантридону. Розроблені методи синтезу придатні для створення комбінаторних бібліотек сполук і дослідження їхньої біологічної активності.

Вихідними реагентами для більшості досліджуваних реакцій слугували 3-гетарил-2-пропеналі, які одержували конденсаціями відповідних гетарилкарбальдегідів з оцтовим альдегідом або за допомогою реакції Віттіга. Далі із 3-гетарил-2-пропеналів одержували основи Шиффа взаємодією з аліфатичними та ароматичними амінами у середовищі метиленхлориду за наявності безводного сульфату магнію і за кімнатної температури. Ці основи Шиффа відновлювали борогідридом натрію у метанолі і одержували вторинні аміни, які й досліджували у тандемних реакціях N-ацилювання–циклоприєднання.

Таким способом отримували, зокрема, 3-(2- чи 3-тієніл)аліламіни, які ацилювали за аміногрупою малеїновим ангідридом. З'ясували, що у тих же умовах відбувається інтрамолекулярна реакція Дільса-Альдера, у якій дієсновою системою виступає екзоциклічний подвійний зв'язок разом з одним із подвійних

зв'язків тіофенового циклу (IMDAV-реакція). При цьому формується тетрагідротієно[2,3-*f*]ізоіндольний остов з карбоксильною групою у шестичленному карбоциклі. Якщо взаємодію між малеїновим ангідридом та тієнілаліламінами проводили за кімнатної температури у діетиловому етері, або при 80°C у бензені, то спостерігали утворення лише продуктів, що містять неароматизоване тіофенове кільце. Натомість, у разі застосування толуолу як розчинника і проведення синтезів при 110°C, процес не зупинився на циклоприєднанні Дільса-Альдера, а супроводжувався прототропним перегрупуванням первинних адуктів у такі, що містять ароматичне тіофенове кільце. У цій синтетичній схемі випробували також інші монозаміщені малеїнові ангідриди. Ацилювання тієнілаліламінів заміщеними  $\alpha,\beta$ -ненасиченими ангідридами (цитраконовим, трифторметилмалеїновим та фенілмалеїновим ангідридами) є регіоселективним. Нуклеофільна атака вторинним атомом азоту відбувається за найбільш стерично доступною карбонільною групою заміщених малеїнових ангідридів. При цьому утворюються лише неароматизовані адукти за температури нижче 80°C. Натомість, коли температура реакції перевищувала 100°C, спостерігали селективне утворення продуктів з ароматичним тіофеновим циклом.

Виявлено, що IMDAV реакція тієнілаліламінів з 2,3-дихлормалеїновим ангідридом відбувається незвично, з елімінуванням лише однієї молекули хлороводню та декарбоксилюванням. Етилфумароїл- та циннамоїлхлориди, хоча і є слабшими дієнофілами порівняно з малеїновим ангідридом, проте також вступають у реакції тандемного ацилювання / IMDAV з тієнілаліламінами, хоча виходи продуктів реакції є невисокими. Експериментально доведено, що спряжена фуранова система має кращу дієнову активність, ніж 2- чи 3-вінілтіофенова системи у реакції IMDAV. Це також було підтверджено DFT розрахунками.

Для вивчення можливого застосування стратегії IMDA для синтезу енантіомерно чистих речовин ми перевірили вплив асиметричної індукції на перебіг реакції. Для цього у синтетичних схемах на стадії утворення основ Шиффа застосували комерційно доступні R- і S-1-фенілетиламіни. Показана

можливість отримання діастереомерно збагачених (*de* до 87%) тієноізоіндолонів за ретельного контролю температури реакції.

Для синтезу гетарилпропеналів на основі піролу, індолу та бензофурану з метою їхнього випробовування у описаній вище синтетичній схемі ми розробили методику одержання N,N-диметиламіноакролеїну. Його синтезували з вінілетилового етеру і комплексу Вільсмайєра.

З'ясовано, що N-заміщені похідні індолу реагують з N,N-диметиламіноакролеїном, утворюючи 3-(1-етил(аліл)-1*H*-індол-3-іл)пропеналі. З цих альдегідів одержали основи Шиффа, які відновлювали за C–N-зв'язком і і вторинні аміни (індолопропеніламіни) випробовували як вихідні реагенти для тандемної реакції ацилювання–Дільса-Альдера. Індолопропеніламіни взаємодіють з малеїновим ангідридом і вступають у реакцію таким чином, що спочатку проходить ацилювання за аміногрупою, внаслідок чого утворюються інтермедіати, які у своїй структурі містять дієновий і дієнофільний фрагменти. Далі відбувається циклоприєднання за участю подвійного зв'язку (C<sup>2</sup>–C<sup>3</sup>) індольного циклу та екзоциклічного C=C-зв'язку і малеїнамідного залишку з утворенням відповідних октагідропіроло[3,4-*b*]карбазол-4-карбонових кислот. Ввести аліламінний фрагмент не у β-, а в α-положення до атома азоту відносно легко можна для похідних піролу. За розробленою процедурою з використанням N,N-диметиламіноакролеїну одержали 1-метил-3-(пірол-2-іл)аліламіни і випробували їх у реакції тандемного ацилювання / IMDAV. Реакція йде добре і у цьому випадку, що дало змогу одержати 6-заміщені 1-метил-5-оксо-1,4,4а,5,6,7,7а,8-октагідропіроло[3,4-*f*]індол-4-карбонові кислоти з високими виходами.

3-(Бензофуран-2-іл)пропеналь одержували взаємодією бензофурану з бутиллітієм у середовищі тетрагідрофурану при –78°C з наступним поступовим додаванням розчину диметиламіноакролеїну в реакційне середовище. Одержаний альдегід добре реагує з ароматичними амінами, утворюючи основи Шиффа, відновленням яких борогідридом натрію отримали відповідні N-заміщені аміни. Основи Шиффа та N-заміщені аміни застосовували у перетвореннях без додаткової очистки. З'ясовано, що 3-(бензофуран-2-

іл)аліламіни взаємодіють з малеїновим ангідридом у середовищі бензену при кип'ятінні з формуванням гідрованого ізоіндольного фрагменту, внаслідок чого одержали 2-заміщені 1-оксо-2,3,3а,4,10,10а-гексагідро-1*H*-[1]бензофуоро[2,3-*f*]ізоіндоло-10-карбонові кислоти – аналоги гетеролігнанів.

Розроблено зручний спосіб одержання нового класу *N*-заміщених каркасних піроліданоіптиценових гетеросистем, використовуючи доступні реагенти. Вихідною сполукою слугував антрацен-9-карбальдегід, який легко взаємодіє з первинними амінами, утворюючи основи Шиффа. Ці сполуки *in situ* були відновлені до відповідних *N*-заміщених амінів, які при взаємодії з малеїновим або цитраконовим ангідридами формують каркасну піроліданоіптиценову гетеросистему з утворенням заміщених 13-оксо-10,10а-дигідро-8а*H*-10,9,9-(пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацен-11-карбонових кислот. З'ясовано, що реакція циклоприєднання відбувається за участю дієнового антраценового фрагменту. Встановлено, що за конкуренції двох дієнових систем у випадку використання фурфуриламіну, реакція все одно відбувається за участю дієнового антраценового фрагменту, натомість фурановий цикл у таке перетворення не вступає, що було підтверджено результатами квантово-хімічних обрахунків.

Досліджено каскадний синтез похідних тетрагідро-2*H*-фуоро[2,3-*c*]піроло-2,4(3*H*)-діону, ключовою стадією якого є ретро-альдольна конденсація. Вихідні сполуки – (5-арил-2-фурил)метил]аміно-4-оксобут-2-енові кислоти нагрівали у ортофосфорній кислоті з метою отримати заміщені 2-*R*-3-оксо-5-фенілізоіндолін-4-карбонової кислоти. Проте з'ясувалось, що реакція не йде в очікуваному напрямі, а утворюються тетрагідро-2*H*-фуоро[2,3-*c*]піроло-2,4(3*H*)-діони. Вважають, що у результаті протонування оксабіциклогептанового фрагменту він руйнується. Найімовірніше, утворений карбокатион далі взаємодіє з неподіленою парою електронів карбоксильної групи, у результаті чого утворюється лактонне кільце. Найбільш неочевидним є подальше розщеплення С–С зв'язку. Ймовірно, воно відбувається через ретро-альдольну реакцію. Це опосередковано підтверджується тим фактом, що без наявності основи нам вдалося отримати лише один кінцевий продукт такої реакції, натомість при

використанні триетиламіну – низку продуктів. Очевидно, на стадії ретро-альдольної реакції енергетичні затрати на розрив C–C-зв'язку компенсуються спряженням бензенового кільця з утвореним вінілкетоновим фрагментом. На нашу думку це і є основною причиною того, чому у такій доволі добре дослідженій реакції, як ароматизація оксабіциклопептанового фрагменту, нам вдалося знайти новий напрямок перебігу реакції. А у разі використання інших, не арильних, замісників не відбувалося стабілізації за рахунок спряження і, відповідно, основним напрямом була ароматизація. Такий маршрут у подібних реакціях раніше не описаний. Запропоновано механізм перебігу цього перетворення.

Зважаючи на широке практичне використання фенантридонів та застосовуючи опрацьовану методологію, ми розробили зручний метод синтезу ще не досліджених похідних фенантридону. Вихідними реагентами слугували заміщені 2-амінофеніл-2-фуран та 2-амінофеніл-2-сільван, які одержували арилюванням фурану чи сільвану 2-нітробензендіазоній хлоридом з наступним відновленням нітрогрупи. Отримані аміни ацилювали малеїновим або цитраконовим ангідридами у бензені. Реакцію Дільса-Альдера вели при нагріванні ацильованих амінів у діоксані. Очікувані продукти планували ароматизувати нагріванням в ортофосфорній кислоті, проте, як з'ясувалось, уже у реакційному середовищі під час нагрівання у діоксані відбувається розщеплення утвореного оксабіциклопептанового фрагменту з утворенням низки неочікуваних продуктів.

### ***Наукова новизна одержаних результатів***

З'ясовано, що 3-(2- чи 3-тієніл)аліламіни в умовах ацилювання малеїновим ангідридом за аміногрупою вступають також в інтрамолекулярну реакцію Дільса-Альдера, у якій дієною системою виступає екзоциклічний подвійний зв'язок разом з одним із подвійних зв'язків тіофенового циклу (IMDAV-реакція), з формуванням тетрагідро-тієно[2,3-*f*]ізоіндольного каркасу.

Доведено, що фурановий цикл має кращу дієнову активність, ніж 2- чи 3-вінілтіофенова системи у реакції IMDAV, що також підтверджено DFT розрахунками. Проведено діастереоселективний синтез тієноізоіндолонів та

встановлено, що контролюючи температуру реакції можна одержувати діастереомерно збагачені (*de* до 87%) продукти. Одержано низку оригінальних, неописаних раніше сполук з тієноізоіндольним остовом.

Вперше досліджено похідні піролу, індолу та бензофурану у реакціях IMDAV. Запропоновано зручний спосіб одержання нового класу N-заміщених каркасних піролідоіптиценових гетеросистем, використовуючи доступні реагенти та одержано низку похідних іптицену.

Розроблено каскадний синтез похідних тетрагідро-2H-фуоро[2,3-с]піроло-2,4(3H)-діону, ключовою стадією якого є ретро-альдольна конденсація. Розроблено схему конструювання похідних фенантридону, використовуючи як вихідні реагенти похідні (2-амінофеніл)фурану та (2-амінофеніл)сільвану.

**Ключові слова:** тандемні реакції, циклоприєднання, інтрамолекулярна реакція Дільса-Альдера, ацилювання, похідні тіофену, похідні фурану, тієно[2,3-f]ізоіндоли, IMDAV реакція, фенантридон, іптицени.

## SUMMARY

Laba Ye.-O. V. **N-Acylation–cycloaddition tandem reactions in the design of heterocyclic systems.** – Qualification research paper published as the manuscript.

Thesis for scientific degree of Doctor of Philosophy, specialty 102 – Chemistry, Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, 2021.

The current state of organic synthesis requires new strategies and concepts that allow the effective formation of new carbon-carbon bonds between functionalized fragments of molecules. Such approaches include tandem and domino reactions, one of the stages of which is intramolecular cycloaddition.

We have developed tandem N-acylation – cycloaddition reactions that make it possible to construct isoindole derivatives annulated with thiophene, pyrrole, indole, and benzofuran fragments. Also methods for preparation of some iptycene, furo[2,3-c]pyrrolo-2,4-dione and phenanthridone derivatives have been disclosed. The developed synthetic methods are suitable for creating combinatorial libraries of compounds and for further studying their biological activity.

The starting compounds for most of the studied reactions were 3-hetaryl-2-propenals. Which were obtained by condensation of the corresponding hetarylcarbaldehydes with acetaldehyde or by the Wittig reaction. Next, Schiff bases were prepared from 3-hetaryl-2-propenals by reaction with aliphatic or aromatic amines in methylene chloride in the presence of anhydrous magnesium sulfate and at room temperature. These Schiff bases were reduced with sodium borohydride in methanol to obtain secondary amines, which were investigated in tandem N-acylation-cycloaddition reactions.

In this way, in particular, 3- (2- or 3-thienyl) allylamines were obtained, which were acylated at the amino group with maleic anhydride. It was found that under the same conditions, an intramolecular Diels-Alder reaction occurs, in which the diene system is an exocyclic double bond together with one of the double bonds of the thiophene ring (IMDAV reaction). This forms a tetrahydro-thieno[2,3-f]isoindole skeleton with a carboxyl group in a six-membered carbocycle. If the interaction between maleic anhydride and thienylallylamines was carried out at room temperature in diethyl ether or at 80°C in benzene, only products containing a non-aromatic

thiophene ring were observed. Instead, in the case of the use of toluene as a solvent and providing synthesis at 110 ° C, the process did not stop at the Diels-Alder stage but was accompanied by prototropic tautomerism of the primary adducts into those containing an aromatic thiophene ring. Other monosubstituted maleic anhydrides were also tested in this synthetic scheme. The acylation of thienylalylamines with substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated anhydrides (citraconic, trifluoromethylmaleic, and phenylmaleic anhydrides) is regioselective. The nucleophilic attack by a secondary nitrogen atom occurs at the most sterically available carbonyl group of substituted maleic anhydrides. Only non-aromatic adducts are formed at temperatures below 80°C. Instead, when the reaction temperature exceeded 100°C, selective formation of products with an aromatic thiophene ring was observed.

It was found that the IMDAV reaction of thienylalylamines with 2,3-dichloromaleic anhydride is unusual. It proceeds with the elimination of only one molecule of hydrogen chloride and decarboxylation. Cinnamoyl and ethyl fumaroyl chlorides, being weaker dienophiles compared to maleic anhydrides, can also be involved in the tandem acylation/IMDA reaction with vinylthiophenes. However, the yields of the reaction products are low. It is experimentally proven that the conjugated furan system has better diene activity than 2- or 3-vinylthiophene systems in the IMDAV reaction. This was also confirmed by DFT calculations.

The diastereoselective synthesis of thienoisindoles was carried out and it was established that by controlling the reaction temperature it is possible to obtain diastereomeric mixtures of a given composition. To study the possible application of the IMDA strategy for the synthesis of enantiomerically pure substances, we examined the effect of asymmetric induction on the course of the reaction. For this purpose, commercially available R- and S-1-phenylethylamines were used in synthetic schemes at the stage of Schiff base formation. The possibility of obtaining diastereomerically enriched (de up to 87%) thienoisindolone with careful control of the reaction temperature is shown.

We have studied pyrrole, indole, and benzofuran derivatives in IMDAV reactions. A method for preparing the starting compound N,N-dimethylaminoacrolein was developed. 3-(1-Ethyl(allyl)-1H-indol-3-yl) propenales were tested as starting



reagents for the tandem acylation – Diels-Alder reaction. Indolopropenylamines interact with maleic anhydride and react in such a way that the amino group is first acylated, resulting in the formation of intermediates, which in their structure contain diene and dienophilic fragments. This is followed by cycloaddition involving an indole ring double bond and an exocyclic C=C bond and a maleimide residue to form the corresponding octahydropyrrolo[3,4-b]carbazole-4-carboxylic acids. Also, the allylamine moiety was introduced not in the  $\beta$ - but in the  $\alpha$ -position to the nitrogen atom for pyrrole derivatives by the Wilsmeier acylation reaction. The obtained pyrrolopropenylamines were tested in the intramolecular Diels-Alder reaction. The reaction goes well and in this case, a number of pyrroloisindoles with high yields are obtained. The synthetic potential of benzofuran series dienes in the Diels-Alder intramolecular reaction was also disclosed. 3-(Benzofuran-2-yl) propenal was prepared by the interaction of benzofuran with butyllithium in tetrahydrofuran at  $-78^{\circ}\text{C}$  with subsequent addition of N,N-dimethylaminoacrolein. Benzofuran-2-propenal reacts well with aromatic amines, forming Schiff bases, the reduction of which with sodium borohydride in ethanol gave the corresponding N-substituted amines. Which react with maleic anhydride to form benzofuro[2,3-f]-isindole-10-carboxylic acid, with high yields.

A convenient method, based on available reagents, for preparation of a new class of N-substituted framework pyrrolidone-iptycene hetero systems has been developed. The starting compound was anthracene-9-carbaldehyde, which easily interacts with primary amines, forming Schiff bases. These compounds were reduced *in situ* to the corresponding N-substituted amines, which then reacted with maleic or citraconic anhydrides to form a frame pyrrolidone-iptycene heterosystem. The cycloaddition reaction occurs on the diene anthracene moiety. It was found that in the competition of two diene systems in the case of furfuryl amine, the reaction occurs with the participation of diene anthracene fragment, while the furan cycle does not enter into such a transformation.

The cascade synthesis of tetrahydro-2H-furo[2,3-c]pyrrolo-2,4(3H)-dione derivatives, the key stage of which is retro-aldol condensation, was studied. The starting compounds - (5-aryl-2-furyl)methyl]amino-4-oxobut-2-enoic acid were heated

in orthophosphoric acid to obtain substituted 2-R-3-oxo-5-phenylisoindoline-4-carboxylic acid. But it turned out that the reaction did not go in the expected direction. Our studies showed that the isolated products are tetrahydro-2H-furo[2,3-c]pyrrolo-2,4(3H)-diones, which was quite unexpected. It is considered, that after protonation of oxabicycloheptane bicycle cleavages. Obviously, the further formed carbocation interacts with lone pair of electrons of the carboxyl group, resulting in the formation of a lactone ring. The most unobvious is the further cleavage of the C-C bond. It is probably due to a retro-aldol reaction. This is indirectly confirmed by the fact that without a base we were able to obtain only one final product of this reaction, while using triethylamine - a number of products. Obviously, at the stage of retro-aldol reaction, the energy costs of breaking the C-C bond are compensated by the conjugation of the benzene ring with the formed vinyl ketone fragments. In our opinion, this is the main reason why in such a fairly well-studied reaction as aromatization of the oxabicycloheptane cycle, we managed to find a new direction of the reaction. And in the case of the use of other, non-aryl, substituents did not stabilize due to conjugation and, accordingly, the main direction was aromatization. These compounds were obtained by us for the first time; such a route in similar reactions has not been previously described. The mechanism of such transformation is offered.

Methods for the synthesis of phenanthridone derivatives have been developed. Derivatives of 2-(2-aminophenyl)furan and 2-(2-aminophenyl)silvan, which were obtained by arylation of furan or silvan with 2-nitrophenyldiazonium chloride, followed by reduction of the nitro group with sodium borohydride hexahydrate chloride, were used as starting substrate. The obtained amines were acylated with maleic or citracone anhydrides in benzene. The Diels-Alder reaction was performed by heating acylated derivatives in dioxane, resulting in a number of unexpected phenanthridone derivatives.

### ***The scientific novelty of the results.***

Using 2-(3)-thienylalylamines as reagents in reactions with maleic anhydrides, it was experimentally proven that the conjugated furan system has better diene activity than 2- or 3-vinylthiophene systems in the IMDAV reaction, this was also confirmed by DFT calculations. Diastereoselective synthesis of thienoisindoles was performed.

It is established that by controlling the reaction temperature it is possible to obtain diastereomeric mixtures of a given composition. A number of original thienoisindoles previously not described have been obtained.

For the first time pyrrole, indole, and benzofuran derivatives have been investigated in IMDAV reactions.

For the first time, a convenient method for obtaining a new class of N-substituted frame pyrrolidone-iptycene hetero systems were developed using available reagents and a number of iptycene derivatives were obtained.

The cascade synthesis of tetrahydro-2*H*-furo[2,3-*c*]pyrrolo-2,4(3*H*)-dione derivatives, the key stage of which is retro-aldol reaction, was studied for the first time.

Methods for the synthesis of phenanthridone derivatives were developed for the first time. Derivatives of 2-aminophenyl-2-furan and 2-aminophenyl-2-silvan were used as starting substrates in such reactions.

**Keywords:** the intramolecular Diels-Alder, vinylarene, IMDA reaction, thieno[2,3-*f*]isindole, octahydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole, octahydropyrrolo[3,4-*f*]indoles, benzofuro [2,3-*f*]isindoles, ipticenes, phenanthridone, 2*H*-furo[2,3-*c*]pyrrolodiones.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Статті у наукових періодичних виданнях іноземних держав, що індексовані в міжнародних наукометричних базах даних (Scopus та Web of Science)*

1. Horak Yu.I. The intramolecular Diels-Alder vinylthiophen (IMDAV) reaction: An easy approach to thieno[2,3-*f*]isoindole-4-carboxylic acids / Yu.I. Horak, R.Z. Lytvyn, **Ye-O.V. Laba**, Yu.V. Homza, V.P. Zaytsev, M.A. Nadirova, T.V. Nikanorova, F.I. Zubkov, A.V. Varlamov, M.D. Obushak // Tetrahedron Letters—2017. – Vol. 58, № 43. – P. 4103–4106. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.09.038. **Квартиль – Q2**; *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез тієно[2,3-*f*]ізоіндоло-4-карбонових кислот), роботі з літературою, обробленні результатів досліджень.*
2. Nadirova M.A. Application of the Intramolecular Diels–Alder Vinylarene (IMDAV) Approach for the Synthesis of Thieno[2,3-*f*]isoindoles / M.A. Nadirova, **Ye-O.V. Laba**, V.P. Zaytsev, J.S. Sokolova, K.M. Pokazeev, V.A. Anokhina, V.N. Khrustalev, Yu.I. Horak, R.Z. Lytvyn, M. Siczek, V. Kinzhybalo, Y.V. Zubavichus, M.L. Kuznetsov, M.D. Obushak, F.I. Zubkov // Synthesis. – 2020. – Vol 52, P. 2196–2223. DOI: 10.1055/s-0039-1690833. **Квартиль – Q1**; *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень (синтез похідних 3-тієноізоіндолу, оптично активних ізоіндолів), обробленні та узагальненні результатів досліджень.*

*Стаття у науковому фаховому виданні України*

**Лабa Є.-О.** Дослідження взаємодії 2-(2-амінофеніл)фурану з малеїновим ангідридом / **Є.-О. Лабa**, В. Лучечко, І. Максимович, О. Мотовильський, Р. Литвин, Ю. Горак // Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2021. – Вип. 61. – С. 263–267. DOI: 10.30970/vch.6201.197. *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, обробленні та узагальненні результатів досліджень.*

*Патенти України на корисну модель*

1. Патент України на корисну модель № 138441. С07С 225/10 (2006.01). Спосіб одержання 3-(диметиламіно)акролеїну / **Є.-О.В. Лабa**, В.Б. Лучечко, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак М.Д. Обушак – № u201905715. – заявл. 27.05.2019; опубл. 25.11.2019, Бюл. № 22. Заявник і власник – Львівський національний університет імені Івана Франка. *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень щодо синтезу 3-(диметиламіно)акролеїну, оформленні заявки.*
2. Патент України на корисну модель № 138847. С07D 221/08 (2006.01). Спосіб одержання похідних іптицену / В.Б. Лучечко, **Є.-О.В. Лабa**, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак М.Д. Обушак – № u201905717. – заявл. 27.05.2019;

опубл. 10.12.2019, Бюл. № 23. Заявник і власник – Львівський національний університет імені Івана Франка. *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментів (синтез похідних інтицену) та оформленні заявки.*

*Апробація основних результатів дослідження на конференціях, симпозіумах, семінарах тощо*

1. **Лаба Є.-О. В.** Синтез конденсованих гетероциклів з використанням мультикомпонентних реакцій та 5-арил-2-фуранкарбальдегідів / Є.-О.В. Лаба, А.Р. Вахула, Ю.В. Гомза, Р.З. Литвин, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // XVIII наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» / Тези доп., 17–20 травня, 2016. – Одеса. – С. 9.
2. Лучечко В.Б. Похідні піролу, індолу та антрацену у тандемних циклізаціях / В.Б. Лучечко, **Є.-О.В. Лаба**, Р.З. Литвин, В.В. Кінжибало, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» / Тези доп., 27–28 вересня, 2018. – Одеса. – С. 12.
3. Horak Yu.I. Anthracene derivatives in intramolecular acylation/Diels-Alder tandem reactions / Yu.I. Horak, V.V. Luchechko, **Ye.-O. Laba**, V.V. Kinzhybalo, R.Z. Lytvyn, M.D. Obushak // The 8th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2018) / Book of Abstracts, 12–16 November 2018. – Kharkiv. – P.118.
4. **Лаба Є.-О.В.** Дослідження взаємодії (2E)-N-[(1(R)-1-фенілетил]-3-(2-тієніл)проп-2-ен-1-аміну з цитраконовим ангідридом / Є.-О.В. Лаба, Р.З. Литвин, В.В. Кінжибало, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // Всеукраїнська науково-практична конференція «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» / Тези доп., 12–13 квітня, 2018. – Харків. – С. 67.
5. **Лаба Є.-О.** Гетероциклізації 5-арил-2-фурилпропеналів / Є.-О. Лаба, А. Вахула, В. Лучечко, Р. Литвин, О. Мотовильський, Ю. Горак, М. Обушак // Сімнадцята наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019» / Тези доп., 2–5 червня, 2019. – Львів. – С. 07.
6. Лучечко В.Б. Похідні антрацену та фурану у реакціях циклоприєднання / В.Б. Лучечко, **Є.-О.В. Лаба**, Р.З. Литвин, В.В. Кінжибало, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // Матеріали XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. – Луцьк, 16–20 вересня, 2019. – С. 62.
7. **Лаба Є.-О.В.** Похідні індолу, піролу та бензофурану у тандемних циклізаціях / Є.-О.В. Лаба, В.Б. Лучечко, Р.З. Литвин, В.В. Кінжибало, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // Матеріали XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. – Луцьк, 16–20 вересня, 2019. – С. 51.
8. Лучечко В.Б. Похідні індолу, піролу, антрацену, фурану та тіофену у реакціях циклоприєднання / В.Б. Лучечко, **Є.-О.В. Лаба**, Р.З. Литвин, В.В. Кінжибало, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // XX Міжнародна конференція

студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» / Тези доп., 15–17 травня, 2019 – Київ. – С. 112.

9. **Лаба Є.-О.В.** Дослідження взаємодії 4-хлорофеніл-[3-(2-тієніл)проп-2-ен-1-іл]аміну з дихлормалеїновим ангідридом / Є.-О.В. Лаба, В.Б. Лучечко, Р.З. Литвин, В.В. Кінжибало, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // VII Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2019» / Тези доп., 22–24 квітня, 2019 р. – Харків. – С. 90.
10. **Лаба Є.-О. В.** Дослідження взаємодії [2-(5-R-2-фурил)арил]амінів з малеїновим та цитраконовим ангідридами / Є.-О.В. Лаба, В.Б. Лучечко, Р.З. Литвин, В.В. Кінжибало, Ю.І. Горак, М.Д. Обушак // XXI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» / Тези доп., 20–22 травня, 2020 – Київ. – С. 154.