ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації «Тандемні реакції N-ацилювання–циклоприєднання у конструюванні гетероциклічних систем» здобувача ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія» Лаби Євгена-Олега Володимировича

1. ***Актуальність теми дисертації***

Класичні процедури синтезу складних сполук включають послідовне формування зв'язків у цільовій молекулі, тобто є багатостадійними, що збільшує матеріальні затрати і зменшує вихід. Якщо на певних стадіях процесу застосовують жорсткі умови реакцій, складні процедури виділення, шкідливі розчинники, то це ще збільшує вартість кінцевого продукту та негативно впливає на стан довкілля. Альтернативою є сучасні підходи в органічному синтезі – однореакторні, мультикомпонентні, тандемні та доміно реакції. Вони добре вписуються у вимоги зеленої хімії і набувають все ширшого практичного застосування, зокрема у конструюванні гетероциклічних систем. Такі реакції часто є регіо- і стереоселективними і відбуваються в м'яких умовах. Важливе значення мають тандемні процеси, що включать реакцію Дільса-Альдера і дозволяють синтезувати сполуки, які за своєю будовою близькі до стероїдів та інших поліциклічних сполук, наприклад, лігнанів. Дисертаційна робота виконана у цьому руслі, що й обумовлює її актуальність. Метою роботи було поєднання реакцій N-ацилювання та [2+4]-циклоприєднання у тандеми для молекулярного дизайну нових гетероциклічних сполук та дослідження меж застосування таких реакцій. Тему дисертації затверджено на засіданні Вченої ради ЛНУ імені Івана Франка, від 06.12.2017 р. (протокол № 43/12) та уточнено 26.05.2021 р. (протокол № 10/5).

2. ***Зв'язок теми дисертації з державними програмами, науковими напрямами університету та кафедри***

Наукова робота велась згідно з планом аспірантської підготовки у рамках держбюджетних тем «Молекулярний дизайн нових ансамблів гетероциклів з фармакофорними фрагментами на основі мультикомпонентних і доміно-реакцій та з використанням діазонієвих солей» (0115U003258) та «Однореакторні і тандемні реакції у конструюванні гетероциклів та пошук біоактивних сполук і матеріалів для органічної електроніки» (0118U003610).

3. ***Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів***

Систематизація літературних даних, отриманих експериментальним шляхом результатів, основний обсяг експериментальної роботи, аналіз даних спектральних досліджень, презентації результатів роботи на наукових конференціях різних рівнів здійснювалися здобувачем особисто. Обговорення та інтерпретація результатів досліджень проводилися спільно з науковим керівником проф. М.Д. Обушаком, к.х.н. Ю.І. Гораком та к.х.н. Р.З. Литвином.

4. ***Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів та запропонованих автором вирішень, висновків, рекомендацій***

Одержані результати є науково обґрунтованими і достовірними, оскільки повністю підтверджуються сучасними та взаємодоповнюючими експериментальними методами досліджень та узгоджуються з літературними даними. Напрями перебігу реакцій та будова нових сполук підтверджені сучасними фізико-хімічними методами (ЯМР ^{1}H, ЯМР ^{13}C, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз). А наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, ґрунтуються саме на цих експериментальних даних. Одержані результати багаторазово апробовано у вигляді доповідей на конференціях різного рівня та перевірено під час рецензування публікацій у наукових журналах.

5. ***Ступінь новизни основних результатів дисертації, порівняно з відомими дослідженнями аналогічного характеру***

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 дієновою 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 піролідоноіптиценових гетеросистем, використовуючи доступні реагенти та одержано низку похідних іптицену.

Розроблено каскадний синтез похідних тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]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.

6. ***Перелік наукових праць, які відображають основні результати дисертації***

6.1 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, а саме синтез тієно[2,3-f]ізоіндоло-4-карбонових кислот, робота 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; Art ID: ss-2019-t0672-op). **Квартиль – Q1**; *Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, а семе синтезу похідних 3-тієноізоіндолу, оптично активних ізоіндолів, обробленні результатів досліджень.*

6.2 Статті у наукових фахових виданнях України

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

6.3 Патенти України на корисну модель.

1. Патент України на корисну модель № 138441. C07C 225/10 (2006.01). Спосіб одержання 3-(диметиламіно)акролеїну / **Є.-О. В. Лаба**, 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, обробленні та узагальненні результатів досліджень.*

2. Патент України на корисну модель № 138847. C07D 221/08 (2006.01). Спосіб одержання похідних іптицену / В. Б. Лучечко, **Є.-О. В. Лаба**, 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 експериментальних досліджень, обробленні та узагальненні результатів досліджень.*

7. 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. Anthracene derivatives in intramolecular acylation/Diels-Alder tandem reactions / Yu.I. Horak, V.B. 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 (2*E*)-*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. О7.

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 ювілейної 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 циклізація / Є.-О.В. Лаба, В.Б. Лучечко, Р.З. Литвин, В.В. Кінжибало, Ю.І. Горак, М.Д Обушак // Матеріали ювілейної 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-хлорфеніл-[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.

8. ***Наукове значення виконаного дослідження із зазначенням можливих наукових галузей та розділів програм навчальних курсів, де можуть бути застосовані отримані результати***

Наукова цінність роботи полягає в одержанні вагомих результатів, що стосуються розробки тандемних реакцій N-ацилювання–циклоприєднання, які дають змогу конструювати похідні ізоіндолу, анельовані з тіофеновим, пірольним, індольним, бензофурановим фрагментами, а також похідні іптицену, фуро[2,3-c]піроло-2,4-діону та фенантридону. Розроблені методи синтезу придатні для створення комбінаторних бібліотек сполук і дослідження їхньої біологічної активності.

9. ***Практична цінність результатів дослідження із зазначенням конкретного підприємства або галузі, де вони можуть бути застосовані***

Практичне значення одержаних результатів полягає у відкритті зручних препаративних шляхів для отримання заміщених частково гідрованих ізоіндолів, анельованих з різними гетероциклами, а також похідних іптицену та фенантридону. Розроблені методи синтезу придатні для створення комбінаторних бібліотек сполук і дослідження їхньої біологічної активності.

10. ***Оцінка структури дисертації, її мови та стилю викладення***

Дисертація за структурою, мовою та стилем викладення відповідає вимогам МОН України.

Дисертація заслухана та обговорена на фаховому семінарі кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка (протокол № 1 від 15 червня 2021 року).

У ході обговорення дисертації суттєвих зауважень до роботи не було висловлено.

Дисертаційна робота Лаби Євгена-Олега «Тандемні реакції N-ацилювання–циклоприєднання у конструюванні гетероциклічних систем», є завершеною науковою працею у межах поставлених завдань, в якій розв'язано наукове завдання, а саме створення нових синтетичних схем, за допомогою яких можна одержувати різноманітні функціоналізовані похідні ізоіндолів, анельованих з тіофеновим, фурановим чи пірольним циклами, похідні іптицену, фенантридину та інших поліциклічних систем на основі нових варіантів [4+2]-циклоприєднання, каскадними та однореакторними перетвореннями (one pot synthesis), виходячи з доступних вихідних речовин, із застосуванням малостадійних синтетичних підходів.

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки щодо поданої дисертаційної роботи:

1. За актуальністю обраної теми, обсягом, достовірністю та рівнем апробації отриманих результатів, науковою новизною, обґрунтованістю висновків, практичною цінністю дисертаційна робота «Тандемні реакції N-ацилювання–циклоприєднання у конструюванні гетероциклічних систем» відповідає вимогам наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» та п. 10 «Тимчасового порядку з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою КМ України від 06.03.2019 р. № 167, зі змінами, затвердженими Постановою КМУ від 09.06.2021 р. № 608.
2. Дисертація відповідає спеціальності 102 Хімія (галузь знань 10 «Природничі науки»).
3. Наукові праці Лаби Є.-О.В., опубліковані за результатами дисертаційної роботи, за кількістю та якістю відповідають п. 11 «Тимчасового порядку з присудження ступеня доктора філософії».
4. Дисертацію «Тандемні реакції N-ацилювання–циклоприєднання у конструюванні гетероциклічних систем» Лаби Євгена-Олега Володимировича рекомендуємо для подання до розгляду та захисту у спеціалізованій вченій раді.

Рецензенти:

Доктор хімічних наук, доцент,
професор кафедри органічної хімії Матійчук В. С.

Кандидат хімічних наук, доцент,
доцент кафедри органічної хімії Остап'юк Ю. В.

Підписи проф. Матійчука В. С. та доц. Остап'юка Ю. В. засвідчую.

Вчений секретар
Львівського національного
університету імені Івана Франка, доц. Грабовецька О.С.

17 червня 2021 р.