

ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Лаби Євгена-Олега Володимировича
на тему «Тандемні реакції N-ацилювання–циклоприєднання у
конструюванні гетероциклічних систем»

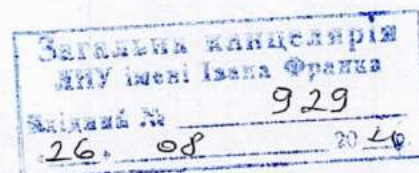
представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі
10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія.

Дисертаційна робота Лаби Євгена-Олега Володимировича на тему «Тандемні реакції N-ацилювання–циклоприєднання у конструюванні гетероциклічних систем» є завершеним науковим дослідженням і присвячена дослідженню можливості використання підходів тандемних та доміно-реакції, а зокрема, інтрамолекулярне циклоприєднання, з метою розробки нових препаративних методів, що дають змогу ефективно конструювати нові вуглець-вуглецеві зв'язки між функціоналізованими фрагментами молекул.

Дисертаційна робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка та проводилась 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).

Актуальність вибраної теми

Враховуючи, що основна кількість сполук, що знайшли широке застосування у практиці та переважна більшість сучасних лікарських речовин являють собою хімічні сполуки поліциклічної будови з кількома гетероатомами та великою кількістю різноманітних замісників то актуальною задачею перед синтетиками є розробка нових та вдосконалення відомих підходів до створення нових гетероциклів.



Обрання за основу для синтезу нових речовин саме похідних ізоіндолів, анельованих з тіофеновим, пірольним, індольним, бензофурановим кільцями, похідних іптіцену, фуоро[2,3-*c*]піроло-2,4(3*H*)-діону, фенантридону має свої передумови оскільки сполуки такої будови проявили себе як лікарські речовини. Таким чином поєднання їх у одній молекулі, а також подальша їх модифікація повинна дати результат насамперед з точки зору прояву високої біологічної активності та різносторонньої біологічної дії.

Практично усі нові лікарські речовини отримуються завдяки створенню потужних комбінаторних бібліотек сполук, чільне місце з яких займають різного роду гетероцикли. Синтез подібних молекул можливий як мікробіологічним та біотехнологічним методами, але основним надточним та високопродуктивним залишається тонкий органічний синтез. Для конструювання складних молекул і наступної реалізації їх синтезу обов'язковим є використання простих підходів - однореакторні, мультикомпонентні, тандемні та доміно перетворення, що здатні забезпечити високі виходи продуктів, їх чистоту, відповідну регіо- та стерео селективність, можливість проведення перетворень у не агресивних розчинниках та м'яких умовах. Використання у сучасних синтетичних підходах реакцій конденсації та циклоприєднання викликано бурхливим розвитком нових методів синтезу, що базуються на концепції «зеленої хімії». За допомогою даних реакцій багатьом вченим вдалося розширити бібліотеку гетероциклічних сполук і зробити значний вклад у розвиток практичної та теоретичної органічної хімії. Дисертаційна робота виконана у цьому руслі, що й обумовлює її актуальність. Метою роботи було поєднання реакцій N-ацилювання та [2+4]-циклоприєднання у тандемі для молекулярного дизайну нових гетероциклічних сполук та дослідження меж застосування таких реакцій.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Отримані дисертантом результати відповідають критеріям новизни, що стосуються основних етапів роботи, зокрема, формуванні стратегії і тактики дослідження, виборі об'єктів дослідження, плануванні експериментів, інтерпретації фізико-хімічних даних для встановлення будови синтезованих

сполук та формуванні висновків, а дисертаційна робота «Тандемні реакції N-ацилювання–циклоприсоединення у конструюванні гетероциклічних систем» є завершеною науковою працею в області органічної хімії гетероциклічних сполук і є свідченням високого наукового рівня рецензованої роботи.

Автором наведено загальну методологію та розроблені методи синтезу, встановлені закономірності перебігу взаємодії тієнілаліламінів, похідних індолу, піролу, бензофурану, антрацену та 5-арилфурфуролів у тандемній реакції N-ацилювання–циклоприсоединення і однореакторних синтезах. Створено комбінаторну бібліотеку нових гетероциклічних систем для пошуку серед них ефективних біологічно активних агентів.

За результатами дисертаційної роботи вперше:

- Показано, 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 тієфенового циклу (IMDAV-реакція), з формуванням тетрагідро-тієно[2,3-*f*]ізоіндольного каркасу.

- Доведено, що фурановий цикл має кращу дієнову активність, ніж 2- чи 3-вінілтієфенова 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 піролідіоноіптиценових гетеросистем, використовуючи доступні реагенти та одержано низку похідних іптицену.

- Розроблено каскадний синтез похідних тетрагідро-2H-фуоро[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.

Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, їх достовірність.

Представлені в дисертаційній роботі ідеї, рішення та висновки підтверджуються експериментальними результатами, достовірність яких забезпечено використанням сучасних методів досліджень – тонкошарова та колонкова хроматографії, елементний аналіз, спектральні методи (ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, а саме ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, мас- і хроматомас-спектрометрії), рентгеноструктурний аналіз, квантово-хімічні розрахунки. Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях, доказі будови нових сполук, логічно витікають з отриманих результатів і є достовірними.

Практична цінність результатів дослідження

Рецензована дисертаційна робота окрім теоретичної цінності має ряд цікавих практичних моментів. Наведений у роботі експериментальний матеріал є новим підходом у пошуку зручних, препаративних та ефективних шляхів для отримання похідних ізоіндолів, анельованих з тіофеновим, пірольним, індольним, бензофурановим кільцями, похідних іптицену, фуоро[2,3-с]піроло-2,4(3H)-діону, фенантридону, що добре вписуються у вимоги «зеленої хімії». Розроблені методи синтезу придатні для створення комбінаторних бібліотек сполук для пошуку серед них ефективних біологічно активних речовин.

Повнота викладу в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації

Основні положення дисертаційної роботи достатньо ґрунтовно висвітлено у 15 друкованих наукових працях, з яких 1 стаття у науковому фаховому виданні України, 2 – у закордонних наукових виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз даних (1 і 2 кватилів), 2 патенти на корисну модель та 10 тез доповідей на наукових та науково-практичних конференціях.

Оцінка структури дисертації, її мови та стилю викладення

Наведений у дисертаційній роботі на тему «Тандемні реакції N-ацилювання–циклоприєднання у конструюванні гетероциклічних систем» експериментальний матеріал є новим у галузі дослідження тандемних реакцій N-ацилювання–циклоприєднання, гетеро циклізації та реакції Дільса-Альдера. Автором синтезовано понад 100 нових сполук. Дисертаційна робота Лаби Євгена-Олега Володимировича викладена на 280 сторінках і складається із анотації, вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел літератури (181 посилання) та двох додатків; містить 4 таблиці та 18 рисунків. Обсяг, який займають ілюстрації, таблиці, список джерел використаної літератури та додатки, становить 133 сторінки.

У першому розділі автором викладено аналіз попередніх досліджень щодо синтезу нових типів екзофункціоналізованих гетероциклічних та карбоциклічних систем, використовуючи, реакцію циклоприєднання Дільса-Альдера у поєднанні з другою реакцією Дільса-Альдера чи іншими (доміно, каскадні, тандемні) реакціями.

У другому розділі дисертаційної роботи описано результати власних досліджень, що присвячені розробці способів одержання функціоналізованих частково гідрованих ізоіндолів, анельованих з тіофеновим, фурановим чи пірольним циклами, похідних іптицену, фуру[2,3-с]піроло-2,4(3H)-діону, фенантридону та інших поліциклічних систем з використанням тандемної реакції N-ацилювання–циклоприєднання і однореакторних синтезів.

У третьому розділі наведені методи та методики отримання нових сполук.

У додатках наводяться дані фізико хімічних досліджень отриманих сполук.

Анотація до роботи та опубліковані праці за змістом повністю відповідають дисертаційній роботі.

Порушення академічної доброчесності у дисертації не виявлено.

Зауваження та загальна оцінка роботи

З метою формування загальної оцінки роботи варто відзначити актуальність досліджуваної проблеми, наукову новизну роботи, достовірність і практичне значення одержаних результатів, висновків дисертації та особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота Лаби Євгена-Олега Володимировича не містить принципових недоліків як в плані змісту, структури та форми подачі матеріалу. Проте при детальному ознайомленні з нею можна сформулювати низку побажань та зауважень :

- У розділах 2.1 та 2.4 дуже детально проаналізовано конкуренцію в IMDA реакціях фуранової та вінілгіофенової чи антраценової дієнових систем. Проте, в розділі 2.3 дисертації про можливість таких конкурентних IMDA реакції по вінілгетероциклічних дієнових системах чи по фурану (сполуки 40a, 44a, 47a) з якихось причин немає ніяких даних. Чи значить це що вінілпірольна та вініліндольна дієнові системи є більш реакційноздатними в реакціях Дільса-Альдера ніж дієнова система фурану?
- У розділах 2.5 та 2.6 дисертації показано нові напрямки перебігу каскадних реакцій, котрі, за думкою автора, ґрунтуються на первинних реакціях IMDAF/кислотне розщеплення кисневмісного біциклу, для яких запропоновано ймовірні механізми таких перетворень. Проте, незважаючи на широке використання в дисертації *in silico* методів, запропоновані шляхи реакцій не були дослідженні таким чином, а це дуже важливо, оскільки в дисертації не наведено достатні аргументи на їх користь.
- Чи правильно нарисовано стереохімія продукту 58m? (стор.78) Чи працює асиметрична індукція в цьому випадку, який енантіомерний надлишок в продукті 58m?
- На деяких схемах реакцій не вказана відповідність номерів сполук і замісників, зокрема, на сторінках 81, 86, 87. Не скрізь є посилання у тексті на рисунки, таблиці і схеми. Для зручності читання тексту дисертації варто було б пронумерувати схеми перетворень у розділі 2, оскільки при посиланні у тексті на схему реакції не зрозуміло про яку схему йдеться. Є незначні недоліки в оформленні бібліографії. Так, стилі оформлення

посилань 116, 153, 164, 175 відрізняються між собою. У тексті трапляються неправильні чи невдалі формулювання (наприклад, «Були проведені розрахунки теорії густини функціоналу (DFT)» доцільно використати формулювання «Були проведені розрахунки, використовуючи, метод теорії функціоналу густини (DFT)»).

Зазначені зауваження суттєво не впливають на високу позитивну оцінку роботи в цілому, яка є вагомим та актуальним завершеним науковим дослідженням, виконана на належному науковому рівні і відповідає вимогам МОН України. Автор дисертації Лаба Євген-Олег Володимирович є висококваліфікованим фахівцем і заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний опонент

Професор кафедри
технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
Національного університету
"Львівська політехніка"
доцент, доктор хімічних наук



С.В. Половкович

Підпис д.х.н., проф. Половковича Святослава Володимировича підтверджую

Вчений секретар
Національного університету
"Львівська політехніка"




Брилинський Р.Б.