

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Лаби Євгена-Олега Володимировича « *Тандемні реакції N-ацилювання-циклоприєднання у конструюванні гетероциклічних систем* », яка подана
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
у галузі 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія

1. Актуальність вибраної теми

Інтенсивний розвиток хімії гетероциклічних сполук впродовж останніх десятиріч обумовлений їх високою та специфічною реакційною здатністю, різноманітністю синтетичних перетворень та широким діапазоном практично корисних властивостей. Загальновизнаним є той факт, що переважна більшість біологічно активних речовин, які на даний час використовуються, а також мають перспективу застосування в медичній, фармацевтичній та агрохімії, належать власне до сегменту гетероциклічних сполук. Серед них чільне місце займають поліциклічні азотовмісні системи, подальший розвиток яких, найвірогідніше, буде визначатись як розробленням та вдосконаленням нових підходів до відомих типів сполук, так і створенням ефективних варіантів синтезу їх принципово нових похідних. До останніх, поза всяким сумнівом, варто віднести конденсовані та функціональні похідні ізоіндолу, хіноліну/ізохіноліну. Синтетична та практична значимість таких типів сполук відзначається наявністю наведених вище молекулярних платформ у структурі багатьох природних та синтетичних сполук, серед яких знайдені препарати з антигіпертонічною, протизапальною, протипухлинною, противірусною та іншими різновидами активностей.

В той же час, традиційні підходи до ацилювання функціонально заміщених, і особливо частково гідрованих, ізоіндольних, хінолінових або ізохінолінових структур, як правило, відзначаються синтетичною трудомісткістю, невисокою атомекономністю, екологічною безпечністю та хемоселективністю. Як наслідок, порядок денний сучасного тонкого органічного синтезу став формуватись на базі нових концепцій, які ґрунтуються на однореакторних багатокомпонентних та тандемних реакціях. В ряду останніх чільне місце займають процеси, одна із ключових стадій яких реалізується як внутрішньомолекулярна реакція Дільса-Альдера. Саме тому поставлена в дисертаційній роботі Лаби Є.-О. В. проблема розроблення методів конструювання функціональних частково гідрованих конденсованих ізоіндолів, похідних іптицену, фенантридину та інших поліциклічних систем із використанням тандемної реакції N-ацилювання–циклоприєднання є науково обґрунтованою та актуальною для сучасної хімії гетероциклічних сполук.



2. Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертаційна робота Лаби Є-О.В. викладена на 280 сторінках машинописного тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, аналітико-синтетичного розділу, експериментальної частини, списку використаних джерел та двох додатків. Літературний огляд, в якому систематизовано та узагальнено 120 джерел первинної інформації, є цікавим та змістовним дослідженням, присвяченим різноманітним аспектам використання реакції Дільса-Альдера для побудови гетероциклічних структур. Дисертантом зроблений об'єктивний зріз стану наукової проблеми, яка охоплює як класичну реакцію Дільса-Альдера 1,4-дієнів і їх гетероаналогів, так і її тандемні варіанти із реакціями Уті, Кневенагеля, Віттіга, α -арилування/дегідрування, ацилювання.

Другий розділ роботи є базовим у дисертації і присвячений вирішенню на основі тандему реакцій ацилювання-[4+2]-циклопрієднання декількох синтетично непростих задач по дизайну функціональних похідних тієно[2,3-*f*]ізоіндолу, піроло[3,4-*b*]карбазолу, піроло[3,4-*f*]індолу, бензо[2,3-*f*]індолу, пропано[1,2,3]трилімінометано)антрацену, фуоро[2,3-*c*]піролу та фенантридину.

Змісту другого розділу дисертації відповідає значний за об'ємом третій розділ, в якому описані методики експериментальних хімічних досліджень.

В додатку А наведені копії спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C , а в додатку Б – результати рентгеноструктурного аналізу деяких синтезованих сполук

Опубліковані праці в повній мірі охоплюють змістовну частину дисертаційної роботи, анотація за змістом повністю відповідає дисертаційній роботі.

3. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Отримані дисертантом результати відповідають критеріям новизни в області хімії азотовмісних конденсованих гетероциклічних сполук і є свідченням вельми високого наукового рівня рецензованої роботи. В полотно експериментальних хімічних досліджень аргументовано та логічно вписується літературний огляд, присвячений використанню реакції Дільса-Альдера в різноманітних варіаціях для синтезу гетероциклічних структур.

Власне сама наукова новизна дисертаційної роботи визначається втіленням оригінальної та привабливої методології поєднання реакцій N-ацилювання та [2+4]-циклопрієднання для конструювання нових гетероциклічних хемотипів і вкладом дисертанта в неї є в синтетичному аспекті :

1) реалізація варіанту формування тетрагідротієно[2,3-*f*]ізоіндольного каркасу N-ацилюванням 3-(2-або 3-тієніл)аліламінів малеїновим ангідридом або його похідними з подальшою внутрішньомолекулярною реакцією Дільса-Альдера, в якій дієною системою виступає екзоциклічний подвійний зв'язок разом із одним із подвійних зв'язків тіофенового циклу;

2) адаптація методу тандемних реакцій до ацилювання індолопропеніламінів, 3-(бензофуран-2-іл)аліламінів та 3-(піроло-2-іл)аліламінів малеїновим ангідридом для синтезу відповідно функціональних піроло[3,4-*b*]карбазолів, бензофро[2,3-*f*]індолів та піроло[3,4-*f*]індолів;

3) синтез перших представників нової каркасної піролідіноїптиценової системи тандемною реакцією N-(9-антрилметил)анілінів з малеїновим та цитраконовим ангідридами, стадія циклізації якої відбувається за участю дієнового антраценового фрагмента;

4) виявлення неочікуваного напрямку внутрішньомолекулярної реакції Дільса-Альдера [(5-арил-2-фурил)метил]аміно-4-оксобут-2-єнових кислот, який реалізується через стадію ретро-альдольної конденсації і приводить до похідних тетрагідро-2*H*-фуоро[2,3-*c*]піроло-2,4(3*H*)-діону;

5) розроблення нового підходу похідних фенантридону тандемною реакцією ацилювання-циклоприєднання похідних 2-амінофеніл-2-фурану та 2-амінофеніл-2-сільвану з малеїновим та цитраконовим ангідридами;

в механістичному аспекті :

прогноз та експериментальна перевірка хемоселективності внутрішньомолекулярного [4+2]-циклоприєднання малеїнового ангідриду із сполуками із двома дієновими фрагментами з різною реакційною здатністю.

Порушення академічної доброчесності у дисертації не виявлено.

4. Ступінь обґрунтованості наукових результатів та положень

Синтетична частина цієї вельми непростої, проте вкрай цікавої з погляду отриманих структур дисертаційної роботи, в якій описані способи отримання та методи доказу будови нових сполук, а також висновків, сформульованих на їх основі строго і надійно доведена комплексним фізико-хімічним дослідженням (ЯМР ^1H , ^{13}C та ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз). При цьому варто зацентувати увагу на тому, що з урахуванням наявності декількох стереоцентрів в значній кількості синтезованих сполук (їх переважна частина є гідрованими похідними), ключовим для встановлення їх структури став метод РСА. Вражаючою є кількість наведених у дисертації рентгеноструктурних досліджень (25 прикладів), що в моїй опонентській практиці зустрічається вперше.

Досить достовірними видаються і запропоновані дисертантом механізми утворення як і передбачуваних продуктів знайдених тандемних реакцій, так і неочікуваних тетрагідро-2*H*-фуоро[2,3-*c*]піроло-2,4(3*H*)-діонів та заміщених фенантридин-6-(5*H*)-онів

5. Практична цінність роботи

Рецензована дисертаційна робота окрім вираженого фундаментального характеру відзначається і цікавими практичними знахідками. В першу чергу це стосується розробки препаративно зручних та ефективних методів синтезу біопривабливих похідних ізоіндолів, анельованих із тіофеновим, пірольним, індолюним та бензофурановим циклами, а також похідних іптицену, фуоро[2,3-с]піроло-2,4(3H)-діону і фенантридону.

6. Зауваження та загальна оцінка роботи

Дисертаційна робота Лаби Є.-О.В. позбавлена суттєвих хиб та принципових недоліків як в плані змісту, структури та форми подачі матеріалу. Разом з тим при детальному ознайомленні з нею можна сформулювати низку побажань та зауважень:

1) В літературному огляді дисертант детально проаналізував масив літературних джерел, який стосується використання реакції Дільса-Альдера в дизайні гетероциклічних сполук, хоча було б доцільним для кращого сприйняття вичленити в не малому за об'ємом матеріалу (30 сторінок) окремі підрозділи.

2) Не дивлячись на те, що для доказу структури практично всіх типів синтезованих сполук чи не єдиним надійним методом виявився РСА, не зайвим було б окрім спектрів ЯМР ^1H в експериментальній частині, навести в аналітично-експериментальному розділі 2 узагальнюючі спектральні параметри протонів або замісників біля стереогенних атомів вуглецю і навіть зробити їх порівняльні характеристики.

3) Висновок про селективне утворення тієноізоіндолів **8** (стор. 58) при $t > 100^\circ\text{C}$ є не зовсім коректним, оскільки із чотирьох виділених продуктів вихід трьох коливається в межах 10-40%.

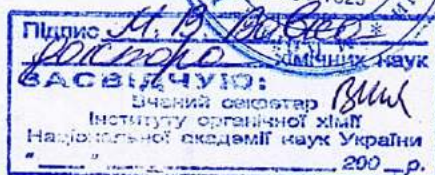
4) Для сполук **17g,h** в таблиці 2.4 наведені виходи, однак в експериментальній частині відсутні їх фізико-хімічні характеристики.

5) Видається зайвою латинізація деяких вітчизняних хімічних термінів, наприклад, «інтрамолекулярна», «ко-кристал», а також використання не типового для хімічної термінології поняття «остов».

Зазначені зауваження суттєво не впливають на високу позитивну оцінку роботи в цілому, яка є вагомим та актуальним дослідженням, виконаним у повній відповідності до вимог МОН України. Автор дисертації Лаба Є.-О.В. є висококваліфікованим фахівцем і заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія

Офіційний опонент

директор Інституту органічної хімії
член-кореспондент НАН України,
доктор хімічних наук, професор



Вовк М.В.