

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Данилюк Іванни Юріївни** "Електрофільна циклізація амідів стирилоцтових кислот", подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційна робота Данилюк І.Ю. стосується важливого аспекту органічного синтезу – пошуку нових сфер застосування відомих синтетичних підходів. Таким інструментом у цій роботі є електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація (ЕВЦ) ненасичених поліфункційних сполук. Відомо, що за допомогою цієї реакції можна конструювати гетероциклічні системи різних типів. Попередні дослідження у відділі механізмів органічних реакцій ІОХ НАН України показали, що застосування у таких реакціях амідів стирилоцтових кислот як субстратів є перспективним напрямом досліджень. Але сфера застосування цих поліцентрових систем із кількома нуклеофільними центрами для дизайну гетероциклічних сполук залишається маловивченою. Зважаючи на наявність кількох реакційних центрів у цих реагентах, можна було очікувати впливу структурних факторів і електронних ефектів на хемо- і регіоселективність ЕВЦ. Саме ці аспекти реакцій ЕВЦ детально опрацьовані у дисертаційній роботі Данилюк І.Ю., що обумовлює її актуальність. Значним є також синтетичний потенціал арилсульфенілхлоридів як одного з типів електрофільних реагентів у реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації, що також використала автор роботи.

Дисерантка, системно дослідивши загальні закономірності перебігу реакції ЕВЦ різноманітних типів амідів стирилоцтових кислот під дією ПФК і арилсульфенілхлоридів, розробила хемо- і регіоселективні методи одержання біоорієнтованих лактамів, лактонів та конденсованих азепіонів.

Мета та конкретні завдання роботи сформульовані чітко. У відповідності з поставленою метою розвивались конкретні напрямки досліджень, пов'язані з вивченням маршрутів перебігу реакцій, залежно від будови реагентів і середовища.

Дисертаційна робота Данилюк І.Ю. виконана у руслі наукової тематики відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України і є складовою держбюджетних тем цього відділу.

Наукова новизна результатів полягає, у першу чергу, в тому, що на основі циклізацій амідів стирилоцтових кислот під дією ПФК і арилсульфенілхлоридів розроблено методи одержання бензоазепіонів, тетрагідрофуранонів та піролідинонів.

Автор встановила, що перебіг реакції амідів стирилоцтових кислот контролюється як електронними і просторовими параметрами замісників, так і характером електрофільних реагентів.

З'ясовано, що застосування 1- та 2-нафтостирилацетамідів в ЕВЦ у розроблених умовах відкриває шлях до похідних $2H$ -нафто[1,2-*b*]- та $2H$ -нафто[2,3-*b*]-азепін-2-онів. Запропоновано ефективний метод синтезу 5-арилпіролідин-2-онів протон-ініційованою циклізацією *N*-незаміщених та заміщених стирилацетамідів під дією ПФК, що має переваги перед відомими методами одержання таких сполук.

Розроблено метод одержання $5H$ -тіено[3,2-*b*]азепін-5-онів циклізацією *N*-(тієн-3-іл)амідів поліфосфорною кислотою та арилсульфенілхлоридами. Запропоновано новий підхід до синтезу 5-арил-1-(1*H*-піразол-4-іл)піролідин-2-онів, який ґрунтуються на хемоселективній циклізації *N*-(4-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот при нагріванні в ПФК.

Основні положення і висновки дисертації достатньо аргументовані і є обґрунтованими. Їхня достовірність підтверджена експериментальними даними, які одержано із застосуванням хімічних та фізико-хімічних методів. Склад і будову сполук, синтезованих вперше, підтверджували спектральними методами (спектри ЯМР ^1H і ЯМР ^{13}C знято для всіх нових сполук), даними двовимірної ЯМР спектроскопії та хроматомас-спектрометрії, елементним аналізом. Будова окремих представників одержаних типів сполук підтверджена рентгеноструктурним аналізом.

Практичним доробком дисертаційної роботи можна вважати посильний внесок у розвиток сучасної синтетичної органічної хімії. Зокрема, дисерантка розробила препаративні методи одержання 5-арил(гетарил)піролідин-2-онів, бензазепін-2-онів, тієно[3,2-*b*]азепін-5-онів та відповідних сульфанільних похідних. Деякі з одержаних сполук виявили протигрибкові властивості.

Дисертація побудована традиційно для робіт з органічної хімії. Вона викладена на 181 сторінці і складається із анотації, вступу, огляду літератури, двох розділів з описом, обговоренням та інтерпретацією власних експериментальних досліджень, висновків та списку використаних літературних джерел (210 найменувань), містить 23 таблиці та 2 додатки.

У першому розділі зроблено огляд методів синтезу похідних бензазепінів, причому використано найновіші дані, за останні 18 років. Ці методи вдало класифіковані: реакції з утворенням C–N зв'язку, C–C зв'язку, перегрупування Бекмана і Шмідта, розширення кільця та інші методи. Наведені дані вказують на актуальність розробки нових варіантів отримання бензазепінів на основі амідів алkenілкарбонових кислот.

У другому, основному, розділі обговорюються закономірності перебігу реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації амідів стирилоцтових кислот.

Молекулярна різноманітність продуктів такої циклізації обумовлена реалізацією трьох можливих маршрутів циклізації первинно утвореного карбокатіона за рахунок протонування подвійного зв'язку субстрату. Автор з'ясувала, що із трьох можливих варіантів домінуючими є два – взаємодія карбокатіону з амідним атомом азоту чи з атомом вуглецю *ортоположення* *N*-арильного замісника. Циклізація за участю карбонільної групи менш вигідна, але відповідні продукти (похідні тетрагідрофурану) також можуть утворюватись.

Данилюк І.Ю. виявила визначальний вплив електронних ефектів замісників на напрям циклізації. Наприклад, зростання електронної густини в

ортоположенні *N*-арильного замісника, обумовлене впливом метоксильних груп веде до утворення з високим виходом бензазепіону, а електроноакцепторний етоксикарбонільний замісник сприяє формування піролідинонового циклу.

Варто відзначити, що у більшості випадків, крім основних, утворювались мінорні продукти і дисертантка зуміла добре препартивно розділяти ці суміші і охарактеризовувати індивідуальні сполуки. З'ясовано також, що в умовах хроматографічного розділення реакційної суміші первинний продукт – імінієва сіль трансформується у фуран-2-они, а тетрагідрофурановий цикл може розкриватись метанолом (складовою частиною елюенту).

Розроблений у роботі підхід до синтезу *N*-заміщених 5-арилпіролідин-2-онів дає змогу одержувати також 1-незаміщені піролідинони, оскільки ПФК не лише ініціює циклізацію, але й виступає ефективним реагентом для зняття з атома азоту стерично утруднених алкільних угруповань.

Автор детально дослідила вплив будови реагентів на напрям циклосульфенілювання *N*-ариламідів стирилоцтових кислот. Причому тут вдалося виявити дуже «тонкі» ефекти замісників: наприклад, застосування 4-толілсульфенілхлориду замість фенілсульфенілхлориду змінює регіохімію процесу. Встановлено також, що арилсульфенілювання *N*-(3-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот, на відміну від протон-ініційованої циклізації, веде до відповідних 1-(піразол-3-іл)піролідин-2-онів та β -лактонів. Запропонована у дисертації схема циклоарилсульфенілювання включає стадії атаки кратного зв'язку субстрату арилсульфенілхлоридом із утворенням циклічного епісульфонієвого інтермедіата та подальшу *транс*-атаку на нього внутрішнього нуклеофіла (атоми O або N).

Значна увага у другому розділі приділена квантово-хімічним розрахункам. На підставі отриманих даних зроблено висновок про орбіタルний чи зарядовий контроль досліджуваних реакцій та проаналізовані кореляції з експериментальними даними.

Основний підсумок: циклізація ариламідів стирилоцтових кислот є зручним одностадійним методом синтезу 1,5-діарилзаміщених піролідин-2-онів та похідних 5-арилбензазепін-2-ону.

У третьому розділі описано методики синтезів, характеристики сполук, які не зведені у таблиці та інші експериментальні дані. Загалом, у ході досліджень автор синтезувала багато нових сполук, будова яких переконливо підтверджена спектральними даними та рентгеноструктурним аналізом. Отож, теоретичні висновки підтвердженні експериментальним матеріалом і адекватно трактують одержані результати. Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.

Зауваження до роботи:

- У разі утворення азепінового циклу реакційним центром є *ортоположення* ариламідного фрагменту. Чим обумовлена регіоселективність циклізації, коли ці положення були нееквівалентними і чи, можливо, утворювались мінорні регіоізомери?
- Дисерантка досліджувала протон-ініційовані циклізації амідів стирилоцтових кислот у середовищі ПФК. У випадку ж *N*-(3-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот використано оцтову кислоту. Чи було це зумовлено якими-сь експериментальними результатами?
- У роботі (стор. 77) йдеться про високу діастереоселективність в реакції циклосульфенілювання амідів стирилоцтових кислот з утворенням бензазепінового, піролідинового або тетрагідрофуранового циклу. Висновок про утворення одного діастереомера зроблено за даними спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C . Але оскільки сигнали протонів біля C^4 і C^5 наведено як мультиплети, то такий висновок не очевидний.
- При взаємодії *N*-(4-піразоліл)амідів стирилоцтових кислот з 4-нітрофенілсульфенілхлоридом переважає реакція приєднання ArSCl до подвійного зв'язку. Чому у випадку інших субстратів такі продукти не утворювались?

- Сигнали діастереотопних атомів метиленових груп наведено переважно як мультиплети, а не дублети дублетів, хоча межі мультиплетів бувають вузькими (0.02–0.03 м.ч.).
- У тексті не завжди є посилання на таблиці. Дрібних помилок і описок у роботі небагато.

Наведені зауваження не применшують наукового рівня роботи.

Вважаю, що дисертаційна робота Данилюк Іванни Юріївни “Електрофільна циклізація амідів стирилоцтових кислот” є завершеним науковим дослідженням, виконана на належному науковому рівні і відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент

доктор хімічних наук, професор
завідувач кафедри органічної хімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка

М.Д. Обушак

Підпис М.Д. Обушака засвідчує:
Вчений секретар
Львівського національного університету
імені Івана Франка, доцент



О.С. Грабовецька