

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента – кандидата хімічних наук, старшого наукового співробітника відділу хімії азотовмісних біоактивних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім В.П. Кухаря НАН України Головченка Олександра Володимировича на дисертацію Клебана Ігора Михайловича «Гетероаліфатичні ендо- та екзо-циклічні вінілборонати», подану до захисту у спеціалізовану вчену раду в Інституті органічної хімії НАН України на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 10 - Природничі науки за спеціальністю 102 - Хімія**

**Актуальність обраної теми дисертації.** Дисертаційна робота Клебана І.М. стосується однієї з головних проблем сучасної органічної хімії – розвитку нових та вдосконаленню відомих підходів для створення реакційноздатних синтонів на основі боронових кислот. Актуальність її, в першу чергу, визначається тим, що вона відкриває нові зручні, а в більшості випадків препаративні шляхи до побудови насичених або частково насичених гетероаліфатичних та гетероциклічних похідних боронових кислот, котрі є важливим класом будівельних блоків та проміжних сполук в органічній хімії та фармакології. Завдяки цьому створено цілі ряди *ендо- та екзо-циклічних* вінілборонатів та біциклічних похідних боронатів, які є перспективними сполуками для отримання біорегуляторів широкого спектру дії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконувалась у відділі хімії елементоорганічних сполук ІОХ НАН України в межах наукових тем: «Елементозаміщені ненасичені системи в синтезі біоперспективних похідних амінофосфонових та амінокарбонових кислот» (2013-2017 рр, № державної реєстрації 0112U007385) та «Розробка наукових засад для створення елементозаміщених реакційноздатних синтонів, як базових структур в синтезі сполук з практично корисними властивостями» (2018-2022 рр, № державної реєстрації 017U003841).

## **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які сформульовані в дисертаційній роботі, цілком обґрунтовані і не викликають жодних сумнівів. Проведено детальний аналіз літературних джерел за темою дисертації, що дозволило визначити новизну отриманих результатів. На основі цього зроблено багатопланове дослідження по створенню та вдосконаленню методів синтезу гетероаліфатичних *екзо-* та *ендо-*вінілборонатів. Крім того показано, що такі сполуки є перспективними субстратами у синтезі біциклічних сполук. За допомогою розроблених методів вдалося отримати нові конденсовані та спіропохідні циклопропанборонових кислот.

Будова всіх синтезованих надійно доведена за допомогою комплексних спектральних досліджень ( $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопії), хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу.

### **Загальна оцінка роботи.**

Дисертаційна робота викладена на 156 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 4 розділів, загальних висновків та списку використаних джерел.

Вступ за змістом та об'ємом відповідає існуючим вимогам.

В першому розділі автор послідовно та критично аналізує стан літератури щодо синтетичних підходів для отримання борильованих насичених та частково насичених гетероциклів. З цього розділу можна зробити висновок, що основні шляхи до створення таких похідних боронових кислот поділяються на декілька типів. Зокрема, це реакції трансметалювання металоорганічних сполук естерами боронових кислот, каталітичного C-H борилювання, заміщення, гідроборилювання, карбоборилювання та інші методи. Однак, незважаючи на значну кількість відомих підходів до отримання такого типу сполук вони повністю не задовольняють потреби хіміків у дизайні гетероалкілборонових кислот.

Другий розділ присвячений розробці препаративних підходів до синтезу насичених та частково ненасичених гетероаліфатичних *екзо-* та *ендо-*циклічних



вінілборонатів. Зокрема, розроблено методи синтезу *ендо*-циклічних вінілборопінаколатів, *екзо*-циклічних вінілборопінаколатів та циклопропілборопінаколатів. Показано, що *екзо*-циклічні вінілборопінаколоти являються хорошими субстратами для отримання повністю насичених гетероаліфатичних похідних боронових кислот.

В третьому розділі детально вивчено реакцію циклопропанування гетероциклічних *екзо*- та *ендо*-циклічних вінілборопінаколатів та трифлуороборатів. На основі цього знайдено зручний метод синтезу біциклічних та спіропохідних циклопропанборонових кислот. Проведено дослідження реакційної здатності отриманих продуктів в реакціях кросс-сполучення типу Сузукі-Міяури. Встановлено закономірності, які дозволяють шляхом зміни таких параметрів як температура, тип каталізатора та структура реагуючих сполук провести процес з високою конверсією.

В четвертому розділі детально описуються експериментальні дані роботи.

Систематична і ретельна робота автора для вирішення поставлених задач з грамотним використанням сучасних методів дослідження дає можливість стверджувати, що наукові положення та висновки дисертації надійно обґрунтовані.

#### **Достовірність та наукова новизна одержаних результатів.**

Достовірність отриманих результатів сумнівів не викликає, що впливає з надійності проведення експерименту і використанню сучасних фізико-хімічних методів для аналізу отриманих результатів, зокрема,  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  та  $^{13}\text{C}$ . ЯМР спектроскопію, хроматомас-спектрометрію та елементний аналіз. Всі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам.

В роботі розроблено препаративно зручні методики синтезу та розширено коло нових похідних гетероаліфатичних *екзо*- та *ендо*-вінілборонатів. На основі цього з високими виходами отримано азото-, кисне- та сірковмісні вінілборопінаколоти з різним розміром кільця. Окрім того, автору вдалося знайти підходи до одержання енантімерно чистих боронових похідних, котрі містять у своїй структурі фрагменти  $\alpha$ -амінокислот. Вивчена сфера

застосування реакції бородекарбоксілювання для добування похідних циклопропанборонових кислот. З'ясована стереохімія таких перетворень та показано, що процес проходить селективно з утворенням виключно *транс*-ізомерів. Досліджено реакційну здатність похідних гетероаліфатичних *екзо*- та *ендо*-циклічних вінілборопінаколатів у реакції циклопропанування для отримання спіро- та біциклічних похідних боронових кислот та трифлуороборонатів.

Отже, наукова новизна отриманих результатів також ретельно доведена. Практична значимість роботи, в основному, полягає в оптимізації та розробці препаративних методів синтезу широкого ряду гетероаліфатичних *екзо*- та *ендо*-вінілборонатів, які є перспективними будівельними блоками для створення бібліотек потенційних біорегуляторів широкого спектру дії.

#### **Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.**

За темою дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових праць, з яких:

- 4 наукові статті, у таких відомих виданнях, як Monatshefte fur Chemie, European Journal of Organic Chemistry та Tetrahedron;
- 4 тези доповідей на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях.

Дисертація Клебана Ігора Михайловича є закінченою науково-дослідною роботою, в якій отримані нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що в сукупності є важливими для розвитку синтезу боровмісних ациклічних та гетероциклічних сполук.

#### **Оцінка змісту дисертації.**

Найважливішими досягненнями дисертанта є такі результати:

- 1) Оптимізація методів синтезу N- та O-заміщених *ендо*-циклічних вінілборопінаколатів за допомогою реакції метатезису, що дозволило розвинути раніше створений спосіб синтезу сполук цього класу.
- 2) Розширено сферу застосування реакції боро-Віттіга для отримання  $sp^3$ -збагачених *екзо*-циклічних вінілборопінаколатів та їх насичених похідних.



- 3) Вперше застосовано реакцію бородекарбоксілювання для синтезу циклопропілборопінаколатів. Встановлено закономірності стереоселективності такого процесу.
- 4) Розроблено зручні та оригінальні методи синтезу біциклічних похідних боронових кислот на основі циклопропанування гетероциклічних вінілборопінаколатів та трифлуороборатів. Знайдено, що взаємодія *ендо*-циклічних вінілборонатів з діазометаном відбувається у присутності ацетату паладію і приводить до ателювання циклопропільного кільця до п'яти-, шести- та семичленних кисне- та азотовмісних гетероциклів.
- 5) Встановлено, що кисневмісні *екзо*-циклічні вінілборопінаколоти реагують з діазометаном з утворенням похідних спіроциклічних циклопропілборонових кислот.
- 6) Знайдено оптимальні умови реакції кросс-каплінгу Сузукі-Міяурі для синтезованих гетероаліфатичних насичених біциклічних боронатів, що робить їх перспективними реагентами для створення нових рядів потенційних лікарських засобів.

Ці результати показують високий професіоналізм автора, який зробив важливий внесок в хімію вказаних класів сполук.

#### **Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.**

В цілому принципових зауважень до роботи не має.

Щодо змісту дисертації є такі уточнення та зауваження.

1. По тексту дисертації не згадуються деякі посилання на літературні джерела, наприклад: 69, 74, 118-125, 150, 152-154, 164, 173-183, 186, 205. Окрім того, на стор. 24, 28 та 58 зустрічаються такі вислови – « Помилка! Джерело посилання не знайдено».
2. В тексті роботи відсутні номери сполук **1.35-1.37, 1.81-1.84, 1.90, 1.91, 1.117, 1.119.**
3. Показані у схемі 2.3 виходи сполук **2.22-2.27** не відповідають вказаним для них в розділі **Експериментальна частина.**
4. У схемі 2.23 бажано вказати радикали **R** для сполук **2.112 a-j, 2.113 a-j** та

## 2.114.

5. Бажано було б згадувати по тексту всі сполуки, які вказані в схемах, наприклад, схема 1.7 сполуки **1.23, 1.24, 1.25** та ін..
6. Не всі скорочення в тексті внесені до переліку скорочень, наприклад, Су (схема 1.19), TBDMS (схема 1.22) та ін..

Також по тексту зустрічаються опечатки.

Незважаючи на ці недоліки, робота в цілому справляє гарне враження. Більшість обговорюваних зауважень мають дискусійний або уточнюючий характер.

### **Загальний висновок та оцінка дисертації.**

Дисертаційна робота Клебана Ігора Михайловича *«Гетероаліфатичні ендо- та екзо-циклічні вінілборонати»* є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке є важливим внеском в розвиток хімії гетероциклічних сполук, елементоорганічних сполук та хімії біологічно активних сполук.

Актуальність обраної теми досліджень, обґрунтованість наукових положень та висновків і запропонованих автором рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх вірогідність, достовірність та наукова новизна одержаних результатів, повнота їх викладу в опублікованих працях свідчать про глибоку наукову самостійність автора, високий рівень підготовленості дослідження.

Одержані автором результати забезпечують вирішення актуального наукового завдання в галузі 10 Природничі науки.

Дисертаційна робота Клебана Ігора Михайловича *«Гетероаліфатичні ендо- та екзо-циклічні вінілборонати»* відповідає спеціальності 102 – Хімія та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року №261 (зі змінами і доповненнями від 03 квітня 2019 року №283), пунктам 6-9 “Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення



разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії” затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний опонент:

Кандидат хімічних наук,  
старший науковий співробітник  
відділу хімії азотовмісних  
біоактивних гетероциклічних основ

Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії  
ім В.П. Кухаря НАН України

Олександр ГОЛОВЧЕНКО



3.10.2022 р.

