

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу
Тупичака Миколи Анатолійовича
«1,3-Дипольярні реагенти у синтезі азолів»,
подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія»

Актуальність тематики дослідження

Одним із пріоритетних напрямків наукових досліджень, як в Україні, так і світі, є дослідження, спрямовані на створення високоефективних лікарських препаратів. Невід'ємною складовою таких досліджень є отримання комбінаторних бібліотек нових речовин та вивчення їхньої біологічної активності. Загальновизнано, що переважна більшість біологічно активних речовин та лікарських препаратів належать до гетероциклічних сполук. Розробка високоефективних та хемоселективних методів конструювання гетероциклів з доступних реагентів за допомогою малостадійних синтетичних підходів є важливою проблемою органічної хімії та фармації. Широке практичне використання мають методи, що базуються на застосуванні високореакційноздатних прекурсорів, що дозволяє скоротити час перетворення, збільшити виходи продуктів та оптимізувати витрати, що добре вписуються у концепцію зеленої хімії. Серед таких реагентів значну увагу заслуговують 1,3-дипольні сполуки, що дозволяють ефективно, одностадійно формувати різноманітні п'ятичленні гетероцикли, зокрема, азоли. Саме тому обґрунтованим та актуальним є дослідження Тупичака М. А., присвячене розробці нових прикладів реакцій 1,3-дипольярного циклоприєднання, а також поєднанню реакції 1,3-дипольярного циклоприєднання у тандемі з іншими хімічними перетвореннями, для молекулярного дизайну нових азолів та їх конденсованих похідних.

Ступінь обґрунтованості результатів, їх наукова новизна

При вирішенні поставлених завдань дисертант отримав нові наукові результати, які за своєю сутністю і змістом повністю відповідають кваліфікаційному рівню доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія».

У дисертації:

- Вперше досліджено 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин та 2-(проп-2-ин-1-ілокси)-6H-бензо[с]хромен-6-он в CuAAC-реакції. Одержано раніше неописані кон'югати 1,2,3-триазолу і 6H-бензо[с]хромен-6-ону та досліджено їхню протиракову активність.
- Розроблено зручний шлях до отримання 2-азидо-3-арилпропанових кислот у ході галогенарилування акрилатів за реакцією Мервейна. 2-Азидо-3-арилпропанові кислоти вивчено в реакціях 1,3-дипольярного циклоприєднання.
- Запропоновано новий підхід до синтезу заміщених [1,2,3]триазоло[1,5-а]піразинів шляхом поєднання чотирикомпонентної реакції Угі та некаталітичної циклізації Х'юсена.

- Описано новий приклад клік-реакції гідразонілгалогенідів з метиленактивними нітрилами. З'ясовано, що нітриліміни є високореакційноздатними реагентами у взаємодії з метиленактивними нітрилами, та можуть бути застосовані у синтезі як альтернативні азидам 1,3-диполі. Отримано раніше неописані 4-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-аміно-*1H*-піразоли та 4-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-аміно-*1H*-1,2,3-триазоли. Показано, що взаємодія 3-(*1H*-пірол-2-іл)/(*1H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрилів з нітрилімінами відбувається регіоселективно з утворенням 5-амінопіразолів.
- Розроблено доміно-реакцію, в якій 2-амінотіофен-3-карбоксилати чи 2-(2-(1-хлоро-2-етокси-2-оксоетиліден)гідразиніл)тіофен-3-карбоксилати взаємодіють з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами з утворенням тісно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів та піразоло[1,5-*a*]тісно[3,2-*e*]піримідин-5(4*H*)-онів.

Одержані результати є науково обґрунтованими і достовірними, оскільки повністю підтверджені сучасними та взаємодоповнюючими експериментальними методами досліджень та узгоджуються з літературними даними. Напрями перебігу реакцій та будова нових сполук підтверджені сучасними фізико-хімічними методами (ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз), а наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, ґрунтуються саме на цих експериментальних даних.

Структура і зміст дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Тупичака М. А. є логічно побудованим завершеним дослідженням, викладена на 208 сторінках і складається з анотації (українською та англійською мовами), вступу, де зазначено актуальність, новизну, мету і завдання дослідження, трьох розділів, висновків, списку використаної літератури та додатків. Анотація за змістом повністю відповідає дисертаційній роботі. У вступі дисертації визначено мету дослідження (с. 24), яка полягає у розробці ефективних способів одержання нових функціоналізованих та анельованих 1,2,3-триазолів та *1H*-піразолів з використанням реакцій 1,3-дипольного циклоприєднання азидів і нітрилімінів та дослідженні їхніх властивостей. На мою думку, вона чітко демонструє відношення даної роботи до вирішення актуальних завдань сучасного органічного синтезу та підкріплена добре сформованим списком завдань, об'єктом і предметом дослідження (с. 24–25). Крім того, у вступі дисертант навів актуальність тематики дослідження. Також у вступі автор вказав на зв'язок дисертації з науковими-дослідними темами та проектами, що підкреслює вагомість виконаних досліджень. Основні результати роботи Тупичака М. А. висвітлено у розділах 1–3 дисертації.

Метою розділу 1 «Застосування 1,3-дипольних реагентів у синтезі азолів (літературний огляд)» є систематизація та аналіз літературних відомостей, що стосуються тематики дослідження. Зважаючи на велику кількість робіт, що присвячені 1,3-диполям, автор відзначає перші праці, які започаткували дослідження (роботи 60-х років минулого

століття) та основну увагу приділяє аналізу праць за останні 5 років. У підрозділі 1.1 описано загальні теоретичні основи реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання, що полегшує для читача розуміння викладених наступних положень. Підрозділ 1.2 зосереджений на застосуванні CuAAC-реакції у синтезі біологічно активних сполук. Автор акцентує на тому, що така реакція є зручним синтетичним прийомом для зв'язування двох різних, часто досить складних молекул, в один молекулярний комплекс, що є однією із стратегій молекулярного дизайну лікарських препаратів. У підрозділі 1.3 зібрані та проаналізовані відомі методи одержання [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів. Автор відзначає, що цей клас сполук є перспективним об'єктом біологічних досліджень (с. 37) та підкреслює необхідність удосконалення способів їхнього отримання, оскільки більшість розроблених протоколів передбачає проведення кількох стадій з виділенням та очисткою проміжних продуктів, або використання дорогих чи специфічних каталізаторів (с. 46). Значна увага приділена також відмінним від алкінів диполярофілам у реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання (підрозділи 1.3 та 1.4). Розглянуто відомі реакції 1,3-диполярного циклоприєднання метиленактивних сполук та органічних азидів (підрозділ 1.3), а також нітрилімінів (підрозділ 1.4). В аналізі цих методів автор значну увагу приділяє умовам реакцій, зокрема вибору основного каталізатора, а також регіонапрямленості процесів.

Розділ 2 «*Результати експерименту та обговорення*» є центральною частиною дисертації та представляє результати власних досліджень дисертанта. У підрозділі 2.1 описано вивчені автором CuAAC реакції з новими термінальними алкінами, які дозволили отримати нові 1,2,3-триазоли з метилсульфонілметильними замісниками, біс-триазоли та кон'югати 1,2,3-триазолу та 2-гідрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону. Крім того, варто відзначити, що автор запропонував зручний спосіб отримання вихідного важкодоступного 2-гідрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону (с. 66). Для визначення лікоподібності синтезованих кон'югатів 1,2,3-триазолу та 2-гідрокси-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону автор вдало застосував *in silico* методи, а у співпраці з Інститутом біології клітини НАН України проведено скринінг їхньої протиракової активності *in vitro* на 6 лініях ракових клітин. У підрозділі 2.2 дисертант запропонував зручний спосіб отримання 2-азидо-3-арилпропанових кислот та відобразив різновекторне застосування їх у реакціях некаталітичного 1,3-диполярного циклоприєднання. Серед іншого, автору вдалось вдало поєднати реакцію Угі та циклізацію Х'юсена для отримання 4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-онів. Підрозділ 2.3 присвячений реакціям 1,3-диполярного циклоприєднання з метиленактивними сполуками. А в підрозділі 2.4 показано, що нітриліміни можна застосувати як альтернативні азидам 1,3-дипольні сполуки в реакціях [3+2]-циклоприєднання з метиленактивними нітрилами та обговорено регіоселективність таких перетворень у випадку амбідентних диполярофілів (3-оксопропанонітрили). Підрозділ 2.5 присвячений доміно-реакціям азидів та нітриламінів з

метиленактивними нітрилами. У підрозділі 2.6 наведені результати скринінгу протиракової активності синтезованих тієно[3,2-*e*][1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів отримані у Національному інституті раку США.

В розділі 3 «*Експериментальна частина*» зібрані методики виконаних досліджень та описи фізико-хімічних характеристик синтезованих дисертантом сполук.

У додатку А наведені копії спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C , а в додатку Б – результати рентгеноструктурного аналізу.

Повнота наукових положень дослідження у дисертації та публікаціях

У дисертації Тупичака М. А. чітко сформульовано наукові положення та повністю розкрито їхній зміст відповідно до тематики дослідження. Вони відображені у 6 наукових статтях, 4 з яких включені у наукометричні бази Scopus та Web of Science. Крім того, результати досліджень апробовано на 8 конференціях. Опубліковані праці у повній мірі охоплюють матеріал дисертаційної роботи.

Практичне значення наукових результатів

Практичне значення одержаних результатів полягає у відкритті зручних, препаративних та ефективних шляхів для отримання 1,2,3-триазолів та 1*H*-піразолів, а також анельованих [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів та тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Більшість з розроблених дисертантом методів синтезу характеризуються високим ступенем конверсії, швидкістю та селективністю, відповідають концепціям клік-хімії та зеленої хімії, що є вирішальним у виборі їх для створення комбінаторних бібліотек для оцінки біологічної активності у створенні нових лікарських препаратів. Серед синтезованих автором сполук, знайдено речовини що виявили протипухлинну активність.

Відомості про дотримання академічної доброчесності

Ознайомившись із науковими публікаціями та дисертацією Тупичака М. А., ознак порушення академічної доброчесності не виявив.

Зауваження

1. Як зазначено у роботі, сполука **9** може бути використана як ліганд у купрокаталітичному 1,3-диполярному циклоприєднанні азидів до алкінів. Варто було дослідити таке її застосування, а також одержати інші сполуки типу **9**, використовуючи триазоли з ширшим спектром замісників, та порівняти їхні властивості залежно від замісника в ароматичному ядрі. Це ж стосується і сполук типу **12**.
2. Оскільки у синтезі сполук **9** і **12** застосовували каталізатор – CuI, то в експериментальній частині при описі синтезу слід було уточнити, яку саме кількість каталізатора використано.

3. У роботі трапляються не виправлені помилки, наприклад на с. 62 у назві таблиці 2 невірно вказано номери сполук.

Ці зауваження не впливають на загальну високу оцінку роботи.

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам

Дисертація Тупичака М. А. на тему «1,3-Дипольярні реагенти у синтезі азолів», подана на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія», є цілісним завершеним науковим дослідженням, яке розглядає актуальні проблеми синтезу гетероциклічних сполук з корисними властивостями. Вважаю, за актуальністю обраного напрямку, рівнем визначених завдань, методами їх вирішення, обсягом експериментального матеріалу, новизною, науковим та практичним значенням одержаних результатів та висновків дисертація відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, а її автор, Тупичак Микола Анатолійович, заслуговує присудження йому ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія».

Рецензент

кандидат хімічних наук, старший дослідник,
старший науковий співробітник кафедри
органічної хімії Львівського національного
університету імені Івана Франка

Юрій ГОРАК