

РІШЕННЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ВЧЕНОЇ РАДИ ПРО ПРИСУДЖЕННЯ СТУПЕНЯ ДОКТОРА ФІЛОСОФІЇ

Спеціалізована вчена рада ДФ 35.051.061 Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України, м. Львів, прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» на підставі прилюдного захисту дисертації «1,3-Диполярні реактиви у синтезі азолів» за спеціальністю 102 «Хімія» 23 серпня 2022 року.

Тупичак Микола Анатолійович, 16.05.1995 року народження, громадянин України, освіта повна вища. У 2018 році закінчив Львівський національний університет імені Івана Франка та здобув ступінь магістра за спеціальністю «Хімія» та отримав професійну кваліфікацію «Хімік.Викладач».

З вересня 2018 по даний час навчається в аспірантурі кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка (денна форма навчання).

Працює керівником гуртка в КЗ ЛОР «Львівська обласна Мала академія наук учнівської молоді» з 2017 року до цього часу.

Дисертацію виконано на кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України, м. Львів.

Науковий керівник: **Обушак Микола Дмитрович**, доктор хімічних наук, завідувач кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка, м. Львів.

Здобувач має 16 наукових публікацій за темою дисертації, з них 4 статті у періодичних наукових виданнях інших держав (квартилі Q2 та Q3), 2 статті у наукових фахових виданнях України, 0 монографій:

1. Shyuka O. Ya., Martyak R. L., Tupyachak M. A., Pokhodylo N. T., Obushak M. D. Facile synthetic route to benzo[c]chromenones and thieno[2,3-c]chromenones. *Synthetic Communications*. 2017. Volume 47. Issue 24. P. 2399–2405. Квартикль – Q3.

2. Tupyachak M. A., Shyuka O. Ya., Pokhodylo N. T., Obushak M. D. Nitrileimines as an alternative to azides in base-mediated click [3+2]cycloaddition with methylene active nitriles. *RSC Advances*. 2020. Volume 10. Issue 23. P. 13696–13699. Квартикль – Q2.

3. Tupyachak M. A., Obushak M. D. New methods for the synthesis of substituted 4,5,6,7-tetrahydro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazines (microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2021. Volume 57. Issue 12. P. 1164–1166. Квартикль – Q3.

У дискусії взяли участь голова і члени спеціалізованої вченої ради та присутні на захисті фахівці:

1. **Павлюк Володимир Васильович**, доктор хімічних наук, професор, професор кафедри неорганічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка, без зауважень.

2. Смолій Олег Борисович, доктор хімічних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу хімії природних сполук Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря Національної академії наук України, надав позитивний відгук із зауваженнями:

1. В назві дисертаційної роботи варто було б зробити акцент на конкретних типах азолів, які досліджувались дисертантом.

2. Не зрозумілим є формування підрозділів в огляді літератури, що створює враження нецілісності викладення матеріалу за даною проблемою. В схемах огляду відсутня нумерація. Огляд літератури варто було б закінчити коротким резюме стосовно необхідності проведення досліджень у даній галузі.

3. Деякі схеми розділу 2 доцільно було б об'єднати, а також вказати виходи отриманих сполук та детальніше зазначити умови проведення реакції.

4. Недоречним є цитування публікацій здобувача за темою дисертаційного дослідження.

5. Розділення діастереомерів 441-1 і 441-2 варто було б детальніше описати в експериментальній частині, а також навести опис ЯМР спектрів отриманих сполук.

6. Висновки повинні бути лаконічними та відображати основні та найбільш важливі результати роботи. Проте дисертантом це не було враховано. До того ж деякі вирази сформульовано некоректно.

3. Половкович Святослав Володимирович, доктор хімічних наук, доцент, професор кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка», надав позитивний відгук із зауваженнями:

1. У розділі 2.1.1. описано дослідження реакції азидів 1a-g з 3-(метилсульфоніл)проп-1-ином 4. Як ви пояснюєте, що введення в реакцію 3-азидопіридину 1g не привело до утворення цільового 1,2,3-триазолу. Проте, у випадку проведення перетворень, що наведені на схемі 9, використання 3-азидопіридину 1g у реакції з 2-(проп-2-ин-1-ілокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-оном 18 успішно отриманий 1,2,3-триазол 19с з виходом 75%. Чим на вашу думку обумовлена відмінність у реакційній здатності 3-азидопіридину 1g за умови використання однакової системи каталізатора.

2. Як ви пояснюєте, що за умов реакції отримання триазолу 34 (схема 14) ви не спостерігали утворення біциклічних триазолопіразинів типу 29.

3. На початку роботи ви зазначаєте, що для синтезу 1,2,3-триазолів обрали репрезентативну комбінаторну бібліотеку органічних азидів 1a-g далі ви розширюєте ряд, додаючи, азиди 1h-j, проте, вивчаючи реакційну здатність азидів у реакціях [3+2]- циклоприєднання ви обмежуєте їх вибірку до кількох, а у деяких випадках до одного представника з комбінаторного ряду. Чим зумовлено обмеження комбінаторного потенціалу досліджуваних перетворень.

4. У роботі присутні незначні недоліки в оформленні. На схемі реакції 1 незрозуміло вказано діапазон температури проведення перетворення. На деяких схемах реакцій (4, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 19, 22, 23, 24, 26, 31, 33) не вказані дані

щодо виходів продуктів реакцій як і на самих схемах перетворень так і в тексті опису до них. На деяких схемах складно читається відповідність номерів сполук і позначення замісників, зокрема, на схемах 9, 22, 25. На схемах 9 та 25 позначенню "h" відповідають різні органічні азиди. Не скрізь є пояснення скорочень використаних у тексті (наприклад МТТ). У тексті трапляються неправильні чи невдалі формулювання (наприклад: у висновку 1 автор наводить формулювання "Реакція ди(проп-2-ин-1-іл)аміну з азидами відбувається регіоселективно з утворенням біс-триазолів незалежно від співвідношення реагентів" доцільно використати формулювання "Реакція ди(проп-2-ин-1-іл)аміну з азидами відбувається селективно з утворенням біс-триазолів незалежно від співвідношення реагентів" та на сторінці 83 автор наводить формулювання "4 оптичні ізомери сполуки 44I розділились на дві енантімерні пари" коректно використати формулювання "стереоізомери сполуки 44I були розділені на два діастереомери кожному з яких відповідають дві енантімерні пари".

4. Біла-Лялька Євгенія Євгенівна, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка, надала позитивну рецензію із зауваженнями:

1. Хочеться отримати додаткове обґрунтування щодо вибіркового синтезу п'яти із двадцяти замісників у триазоловому фрагменті 1,2,3-триазолів, що містять бензохроменоновоїй фрагмент, на основі розрахунку лікоподібності та молекулярного аналізу LLAMA.

2. Цікавим аспектом роботи було б встановлення конфігурації синтезованих дисертантом 2-азидо-3-арилпропанових кислот 25 як можливих попередників - амінокислот.

3. Чому реакція одержання [1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин-6(7H)-ону 45 відбувається із синтетичним попередником - (Z)-2-бromo-3-фенілакролеїном, але не з 3-фенілпропіоловим альдегідом?

4. Чому арилгідразоніл хлориди 56a-f (с. 92) представлені на схемах як E-ізомери? Та чому тієнілгідразоніл хлориди 69a,b (с. 95) зображені у Z-конфігурації? Чи означає це, що реакції їх утворення відбуваються стереоспецифічно? Чи має значення конфігурація цих сполук для проходження циклізації з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами 54a-e та для проходження циклізації з утворенням пірольного циклу?

5. Чи може карбаніон атакувати нуклеофільний атом вуглецю нітриліміну? (с. 91)

6. Чим можна пояснити відсутність сигналу NH-протона у спектрі ¹H ЯМР для сполук 3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[3,2-е][1,2,3]триазоло[1,5-а]піримідин-5(4H)-онів 68a-h та 5-оксо-3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5-дигідропіразоло[1,5-а]тієно[3,2-е]піримідинів 70a-b та відсутність сигналу протона карбоксильної групи для 3-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-оксо-4,5-дигідропіроло[1,5-а]тієно[3,2-е]піримідин-2-карбонових кислот 70c-e та відсутність сигналу NH-протона у спектрі ¹H ЯМР для сполуки 70e (Додаток А).

7. Чи планується дослідження синтезованих 5-аміно-1,2,3-триазолів 55а-е та амінопіразолів 57а-е з оксадіазольним фрагментом на біологічну активність?

5. Горак Юрій Ігорович, кандидат хімічних наук, старший дослідник, старший науковий співробітник кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка, надав позитивну рецензію із зауваженнями:

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 невиправлені помилки, наприклад на с. 62 у назві таблиці 2 невірно вказано номери сполук.

Вищезазначені зауваження в загальному не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи Тупичака Миколи Анатолійовича та можуть бути розглянуті в подальших дослідженнях автора.

Загальна оцінка роботи і висновок. Дисертаційна робота **Тупичака Миколи Анатолійовича** на тему «**1,3-Диполярні реагенти у синтезі азолів**» є завершеним і самостійним науковим дослідженням, що розв'язує актуальне наукове завдання, а саме створення нових синтетичних схем, за допомогою яких можна одержувати різноманітні функціоналізовані похідні 1,2,3-триазолів та 1Н-піразолів, а також похідні [1,2,3]триазоло[1,5-а]піразину, тієно[3,2-е][1,2,3]триазоло[1,5-а]піримідину та піразоло[1,5-а]тієно[3,2-е]піримідину на основі нових варіантів 1,3-диполярного циклоприєднання, каскадними та однореакторними перетвореннями, виходячи з доступних вихідних речовин, із застосуванням малостадійних синтетичних підходів.

У дисертаційній роботі Тупичака Миколи Анатолійовича та його наукових публікаціях не виявлено порушень академічної доброчесності. Одержані результати є науково обґрунтованими і достовірними, оскільки повністю підтверджуються сучасними та взаємодоповнюючими експериментальними методами досліджень та узгоджуються з літературними даними.

Розроблені методи синтезу 1,2,3-триазолів та 1Н-піразолів, а також анельованих [1,2,3]триазоло[1,5-а]піразинів та тієно[3,2-е][1,2,3]триазоло[1,5-а]піримідинів характеризуються високим ступенем конверсії, швидкістю та селективністю, що робить їх придатними для створення комбінаторних бібліотек сполук для оцінки біологічної активності у створенні нових лікарських препаратів.

Крім того, отримані результати розширюють та доповнюють теоретичні та практичні аспекти сучасного органічного синтезу.

За обсягом і змістом, актуальністю, новизною та практичним значенням результатів робота відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 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» (Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44), а її автор, **Тупичак Микола Анатолійович**, заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Результати відкритого голосування:

«За» – 5 членів ради,

«Проти» – 0 членів ради.

На підставі результатів відкритого голосування спеціалізована вчена рада ДФ 35.051.061 Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України, м. Львів, присуджує **Тупичаку Миколі Анатолійовичу** ступінь доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Голова спеціалізованої
вченої ради
ДФ 35.051.061



проф. Павлюк В. В.

Підпис проф. В.В. Павлюка
ПІДТВЕРДЖУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА

