

## ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Тупичака Миколи Анатолійовича

на тему «**1,3-Диполярні реагенти у синтезі азолів**»

представлену на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі

10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія.

Дисертаційна робота Тупичака Миколи Анатолійовича на тему «1,3-Диполярні реагенти у синтезі азолів» є завершеним науковим дослідженням і присвячена дослідженню можливості використання нових варіантів реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання та поєднання у тандеми з іншими хімічними перетвореннями для отримання нових азолів та їх конденсованих похідних. Нових напрямів використання органічних азидів як ефективних 1,3-диполів у реакціях [3+2]циклоприєднання у синтезі 1,2,3-триазолів та їхніх похідних, а також вивченні поведінки альтернативних азидам 1,3-диполів у таких перетвореннях. Вивченню властивостей отриманих нових гетероциклічних сполук. Проведені дослідження актуальні для створення нових ліків та вносять вагомий вклад у теоретичну та синтетичну органічну хімію.

Дисертаційна робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка та проводилась згідно з планом аспірантської підготовки у рамках держбюджетних тем «Однореакторні і тандемні реакції у конструюванні гетероциклів та пошук біоактивних сполук і матеріалів для органічної електроніки» (0118U003610) та «Розробка перспективних методів конструювання сполук з антимікробною та 24 протираковою дією» (0121U107777), проєкту Національного фонду досліджень України №2020.01/0166 «Нові азолові та каркасні агенти проти раку та патогенних мікроорганізмів».

### Актуальність вибраної теми

Враховуючи, що основна кількість сполук, що знайшли широке застосування у практиці та переважна більшість сучасних лікарських речовин являють собою хімічні сполуки поліциклічної будови з кількома гетероатомами та великою кількістю різноманітних замісників то актуальною задачею перед синтетиками є розробка нових та вдосконалення відомих підходів до створення нових гетероциклів.

Обранням для синтезу нових речовин за основу 1,3-дипольних сполук дозволяють ефективно одностадійно формувати різноманітні п'ятичленні гетероцикли. Серед них найбільше застосування з практичної точки зору мають азоли, зокрема, триазоли, піразоли та оксазоли. Таким чином поєднання їх у одній молекулі, а також подальша їх модифікація повинна дати результат насамперед з точки зору прояву високої біологічної активності та різносторонньої біологічної дії.

Практично усі нові лікарські речовини отримуються завдяки створенню потужних комбінаторних бібліотек сполук, чільне місце з яких займають різного роду гетероцикли. Для конструювання складних молекул і наступної реалізації їх синтезу обов'язковим є використання простих підходів - одnoreакторні, мультикомпонентні, тандемні та доміно перетворення, що здатні забезпечити високі виходи продуктів, їх чистоту, відповідну регіо- та стерео селективність, можливість проведення перетворень у не агресивних розчинниках та м'яких умовах. Використання у сучасних синтетичних підходах реакцій конденсації та циклоприєднання викликано бурхливим розвитком нових методів синтезу, що базуються на концепції «зеленої хімії». За допомогою даних реакцій багатьом вченим вдалося розширити бібліотеку гетероциклічних сполук і зробити значний вклад у розвиток практичної та теоретичної органічної хімії. Дисертаційна робота виконана у цьому руслі, що й обумовлює її актуальність. Метою роботи була розробка ефективних способів одержання нових функціоналізованих 1,2,3-триазолів та 1H-піразолів, а також анельованих [1,2,3]триазоло[1,5-a]піразинів, тієно[3,2e][1,2,3]триазоло[1,5-a]піримідинів та піразоло[1,5-a]тієно[3,2-

е]піримідинів з використанням реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання азидів та нітрилімінів та дослідженні їхніх властивостей.

### **Наукова новизна дослідження та отриманих результатів**

Отримані дисертантом результати відповідають критеріям новизни, що стосуються основних етапів роботи, зокрема, формуванні стратегії і тактики дослідження, виборі об'єктів дослідження, плануванні експериментів, інтерпретації фізико-хімічних даних для встановлення будови синтезованих сполук та формуванні висновків, а дисертаційна робота «1,3-Диполярні реагенти у синтезі азолів» є завершеною науковою працею в області органічної хімії гетероциклічних сполук і є свідченням високого наукового рівня рецензованої роботи.

Автором наведено загальну методологію та розроблені методи синтезу, встановлені закономірності перебігу взаємодії та досліджено нові напрямки використання органічних азидів як ефективних 1,3-диполів у реакціях [3+2]-циклоприєднання, синтезі 1,2,3-триазолів та їхніх конденсованих похідних, а також вивченні поведінки альтернативних азидам 1,3-диполів у таких перетвореннях. Створено комбінаторну бібліотеку нових гетероциклічних систем для пошуку серед них ефективних біологічно активних агентів.

За результатами дисертаційної роботи вперше:

- Показано, що 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин та 2-(проп-2-ин-1-ілокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он були використані в CuAAC-реакції. З'ясовано, що застосування каталітичної системи CuI/NEt<sub>3</sub> дозволяє отримувати нові 4-(метилсульфонілметил)-1Н-1,2,3-триазоли з добрими виходами. Виявлено, що таке перетворення має деякі синтетичні обмеження у використанні 3-азидопіридину. Одержано раніше неописані кон'югати 1,2,3-триазолу і 6Н-бензо[с]хромен-6-ону та досліджено їх протиракову активність.
- Досліджено особливості поведінки біс-алкінів у CuAAC-реакції з арилазидами. Встановлено, що взаємодія дипропаргіламоній броміду з

- азидами відбувається регіоселективно з утворенням біс((1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміну як при недостатчі, так і за надлишку азиду.
- Розроблено зручний метод синтезу 2-азидо-3-арилпропанових кислот із застосуванням реакції галогенарилування естерів акрилових кислот діазонієвими солями за Меєрвейном з подальшим нуклеофільним заміщенням галогену азидогрупою та гідролізом. Перетворенням 3-арил-2-триазолілпропанових кислот були отримані похідні [1,2,3]триазоло[1,5-а]піразину та дослідили в умовах некаталітичної чотирикомпонентної реакції Угі. У результаті реакції Угі у м'яких умовах одержували 2-азидо-3-арил-N-(2-(R3-аміно)-2-оксо-1-R2-етил)-N-(пропаргіл)пропанаміди. Циклоприєднання азидогрупи до C≡C-зв'язку (циклізація Х'юсгена) відбувалося з утворенням 4,5-дигідро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин-6(7H)-они з кількісними виходами. Показано також, що обидва процеси – реакції Угі і Х'юсгена можна поєднати в однореакторному (one-pot) варіанті. Альтернативний шлях конструювання полізаміщених [1,2,3]триазоло[1,5-а]піразин-6(7H)-онових систем був реалізований введенням у реакцію Угі (Z)-2-бromo-3-фенілакролеїну як носія диполярнофільної компоненти для циклізації Х'юсгена.
  - Досліджено новий приклад клік-реакції гідразонілгалогенідів з метиленактивними нітрилами. Показано, що нітриліміни є високореакційноздатними реагентами у взаємодії з метиленактивними нітрилами, та можуть бути застосовані у синтезі як альтернативні азидам 1,3- диполі, для ізостерних замін 1,2,3-триазольного циклу 1H-піразольним. 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 тієно[3,2-е][1,2,3]триазоло[1,5-а]піримідин-5(4Н)-онів та піразоло[1,5-а]тієно[3,2-е]піримідин-5(4Н)-онів.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, їх достовірність.**

Представлені в дисертаційній роботі ідеї, рішення та висновки підтверджуються експериментальними результатами, достовірність яких забезпечено використанням сучасних методів досліджень – тонкошарова та колонкова хроматографії, елементний аналіз, спектральні методи (ЯМР-спектроскопії, а саме  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, мас- і хроматомас-спектрометрії), рентгеноструктурний аналіз. Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях, доказі будови нових сполук, логічно витікають з отриманих результатів і є достовірними.

### **Практична цінність результатів дослідження**

Рецензована дисертаційна робота окрім теоретичної цінності має ряд цікавих практичних моментів. Наведений у роботі експериментальний матеріал є новим підходом у пошуку зручних, препаративних та ефективних шляхів використання органічних азидів як ефективних 1,3-диполів у реакціях [3+2]-циклоприєднання, синтезі 1,2,3-триазолів та їхніх конденсованих похідних, а також вивченні поведінки альтернативних азидам 1,3-диполів у таких перетвореннях, що добре вписуються у вимоги «зеленої хімії». Розроблені методи синтезу придатні для створення комбінаторних бібліотек сполук для пошуку серед них ефективних біологічно активних речовин.

## **Повнота викладу в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи достатньо ґрунтовно висвітлено у 16 друкованих наукових працях, з яких 2 статті у наукових фахових виданнях України, 4 – у закордонних наукових виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз даних (2 і 3 квартилів), 10 тез доповідей на наукових та науково-практичних конференціях.

## **Оцінка структури дисертації, її мови та стилю викладення**

Наведений у дисертаційній роботі на тему на тему «1,3-Диполярні реагенти у синтезі азолів» експериментальний матеріал є новим у галузі дослідження органічних азидів як ефективних 1,3-диполів у реакціях [3+2]-циклоприєднання, синтезі 1,2,3-триазолів та їхніх конденсованих похідних, а також вивченні поведінки альтернативних азидам 1,3-диполів у таких перетвореннях. Автором синтезовано понад 110 нових сполук. Дисертаційна робота Тупичака Миколи Анатолійовича викладена на 208 сторінках і складається із анотації, вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел літератури (180 посилань) та додатків; містить 11 таблиць та 5 рисунків. Обсяг, який займають ілюстрації, таблиці, список джерел використаної літератури та додатки, становить 32 сторінки.

У першому розділі автором викладено аналіз попередніх досліджень щодо застосування 1,3-дипольних реагентів у синтезі азолів. Проаналізована загальна характеристика реакцій 1,3-дипольного циклоприєднання. Проаналізовані результати попередніх досліджень реакції Cu-каталітичного 1,3-диполярного циклоприєднання азидів до алкінів (CuAAC), 1,3-диполярного циклоприєднання азидів до метиленактивних сполук та 1,3-диполярного циклоприєднання нітрилімінів до метиленактивних сполук.

У другому розділі дисертаційної роботи описано результати власних досліджень, що присвячені синтезу нових алкінів та дослідження їх у реакціях CuAAC. Наведено результати синтезу 1-заміщених-4-(метилсульфонілметил)-

1H-1,2,3-триазолів та біс-триазолів. Синтез кон'югатів 2-гідрокси-6H-бензо[с]хромен-6-ону та 1,2,3-триазолу та наведено результати досліджень їх протипухлинної активності. Досліджено 2-азидо-2-арилпропанові кислоти в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання. Описано результати досліджень азидів у реакціях [3+2]-циклоприєднання з метиленактивними сполуками. Досліджено нітриліміни, як 1,3-диполі, в реакціях 3+2 циклоприєднання з метиленактивними нітрилами. Досліджено доміно-реакція орто-карбоксілазидів з метиленактивними нітрилами. Описано протипухлинну активність 3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[3,2-е][1,2,3]-триазоло[1,5-а]піримідин-5(4H)-онів.

У третьому розділі наведені методи та методики отримання нових сполук.

У додатках наводяться дані фізико хімічних досліджень отриманих сполук.

Анотація до роботи та опубліковані праці за змістом повністю відповідають дисертаційній роботі.

Порушення академічної доброчесності у дисертації не виявлено.

### **Зауваження та загальна оцінка роботи**

З метою формування загальної оцінки роботи варто відзначити актуальність досліджуваної проблеми, наукову новизну роботи, достовірність і практичне значення одержаних результатів, висновків дисертації та особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота Тупичака Миколи Анатолійовича «1,3-Диполярні реагенти у синтезі азолів» не містить принципових недоліків як в плані змісту, структури та форми подачі матеріалу. Проте при детальному ознайомленні з нею можна сформулювати низку запитань, побажань та зауважень :

- 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)-6H-

бензо[с]хромен-6-оном **18** успішно отриманий 1,2,3-триазол **19c** з виходом 75%. Чим на вашу думку обумовлена відмінність у реакційній здатності 3-азидопіридину **1g** за умови використання однакової системи каталізатора.

- Як ви пояснюєте, що за умов реакції отримання триазолу **34** (схема 14) ви не спостерігали утворення біциклічних триазолопіразинів типу **29**.
- 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.
- 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 енантіомерні пари» коректно використати формулювання «стереоізомери сполуки **44I** були розділені на два діастереомери кожному з яких відповідають дві енантіомерні пари».

Зазначені зауваження суттєво не впливають на високу позитивну оцінку роботи в цілому, яка є вагомим та актуальним завершеним науковим дослідженням, виконана на належному науковому рівні і відповідає вимогам МОН України. Автор дисертації Тупичак Микола Анатолійович є висококваліфікованим фахівцем і заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі 10 – Природничі науки за спеціальністю 102 – Хімія.

### **Офіційний опонент**

Професор кафедри  
технології біологічно активних сполук,  
фармації та біотехнології  
Національного університету  
"Львівська політехніка"  
доцент, доктор хімічних наук

С.В. Половкович