

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Тупичака Миколи Анатолійовича

«1,3-Дипольярні реагенти в синтезі азолів»,

подану на здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань 10 «Природничі науки»

за спеціальністю 102 «Хімія»

1. Актуальність теми дисертації

Одним із важливих завдань органічної хімії залишається пошук простих та ефективних підходів до синтезу нових біологічно активних гетероциклічних сполук на основі доступних реагентів. Особливу увагу дослідників впродовж багатьох років привертають 1,3-дипольні сполуки, що знайшли беззаперечне застосування в синтезі різноманітних п'ятичленних гетероциклів, зокрема, азолів. Серед великої різноманітності 1,3-диполів значний інтерес представляють реагенти, що містять азидну групу, та є перспективними в синтезі функціоналізованих 1,2,3-триазолів. Введення 1,2,3-триазольного циклу при розробці біологічно активних сполук значно покращує фармакологічний потенціал отриманих препаратів. Тому розробка ефективних методів одержання прекурсорів з фрагментом 1,2,3-триазолу залишається актуальним завданням для хіміків-органіків.

Дисертаційна робота Тупичака М.А. присвячена синтезу нових азолів та їхніх конденсованих похідних, а також вивченню властивостей отриманих сполук. Основна увага зосереджена на використанні органічних азидів як ефективних 1,3-диполів у реакціях [3+2]-циклоприєднання, а також вивченні поведінки нітрилімінів, як альтернативи азидам, в карбонільних клік-реакціях.

2. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційного дослідження

Достовірність та обґрунтованість результатів дисертаційної роботи не викликають сумнівів. Склад та будова отриманих сполук надійно підтверджена сучасними фізико-хімічними методами. Тракткування та пояснення основних результатів роботи висвітлені здобувачем належних чином.

3. Новизна отриманих у дисертації результатів

Отримані дисертантом результати відповідають критеріям новизни в області органічної хімії, а саме пошуку невідомих раніше біологічно активних речовин в ряду азолів і їх конденсованих похідних та засвідчують високий науковий рівень дисертаційної роботи.

Здобувачем вперше одержано кон'югати 1,2,3-триазолу і *6H*-бензо[*c*]хромен-6-ону СуААС-реакцією та досліджено їх протиракову активність. З'ясовано особливості взаємодії ди(проп-2-ин-1-іл)аміну та синтезовано нові *bis*-триазоли.

Розроблено методи отримання 2-(*1H*-1,2,3-триазол-1-іл)-3-арилпропанових кислот з 2-азидо-3-арилпропанових кислот, а також 4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів.

Запропоновано новий підхід до синтезу заміщених [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразинів шляхом поєднання чотирикомпонентної реакції Угі та некаталітичної циклізації Х'юсена, що дозволяє отримувати цільові продукти з високими виходами без застосування каталізаторів.

З'ясовано, що нітриліміни взаємодіють з метиленактивними нітрилами, та можуть бути застосовані у синтезі як альтернативні азидам 1,3-диполі. Отримано нові 4-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-аміно-1*H*-піразоли та 4-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-аміно-1*H*-1,2,3-триазоли.

Показано, що 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-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів та піразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-5(4*H*)-онів.

4. Практична цінність отриманих результатів

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці у зручних, препаративних та ефективних методів до 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. Розроблені методи синтезу характеризуються високим ступенем конверсії, швидкістю та селективністю і відповідають концепціям клік-хімії та зеленої хімії. Серед отриманих речовин знайдено сполуки, що проявили протипухлинну активність.

5. Структура та оформлення дисертації

Дисертаційна робота викладена на 208 сторінках та складається із анотації, вступу, літературного огляду, результатів власних досліджень, експериментальної частини, висновків, переліку використаних джерел (180 посилань) та додатків. У першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані щодо застосування найперспективніших 1,3-дипольних реагентів у синтезі азолів. Основну увагу зосереджено на використанні реакцій Cu-каталітичного 1,3-дипольного циклоприєднання азидів до алкінів (CuAAC) та 1,3-дипольного циклоприєднання азидів і нітрилімінів до метиленактивних сполук. Огляд зроблено досить ретельно, опрацьовано та узагальнено значний об'єм літератури.

Результати власних досліджень описано в двох наступних розділах. Автором вперше в реакцію 1,3-дипольного циклоприєднання азидів до ацетиленів (CuAAC-реакція) було уведено 3-(метилсульфоніл)проп-1-ин, що дало змогу отримати нові 4-(метилсульфонілметил)-1*H*-1,2,3-триазоли. Встановлено, що взаємодія дипропаргіламоній броміду з азидами відбувається регіоселективно з утворенням *bis*((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метил)аміну. CuAAC-Реакцією раніше неописаного 2-(проп-2-ин-1-ілокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-ону з азидами синтезовано 2-((1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-они за дії CuI/Et₃N у суміші розчинників ДМФА/H₂O. Досліджено отримані 6*H*-бензо[*c*]хромен-6-они на цитотоксичну дію щодо пухлинних клітин людини та встановлено, що 2-((1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метокси)-6*H*-бензо[*c*]хромен-6-он із 3-піридиліним замісником найкраще інгібував ріст пухлинних клітин (клітини лейкозу людини HL-60) з IC₅₀ 79,5 мкМ.

Дисертантом розроблено зручний метод синтезу 2-азидо-3-арилпропанових кислот із застосуванням реакції галогенарилування естерів акрилових кислот діазонієвими солями за Месрвейном з подальшим нуклеофільним заміщенням галогену азидогрупою та гідролізом. З'ясовано, що 2-азидо-3-арилпропанові кислоти взаємодіють з діетиловим естером ацетилендикарбонової кислоти в умовах некаталітичної циклізації Х'юзена з утворенням 3-арил-2-триазолілпропанових кислот, подальшою трансформацією яких отримано похідні [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразину.

Вагомим доробком є запропонований автором підхід до синтезу нових пептидоміметиків з 2-азидо-3-арилпропанових кислот мультикомпонентною реакцією Угі. Одержані 2-азидо-3-арил-*N*-(2-(R^3 -аміно)-2-оксо-1- R^2 -етил)-*N*-(пропаргіл)пропанаміди циклізацією Х'юзена були перетворені в 2-(7-арил-6-оксо-6,7-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-5(4*H*)-іл)-ацетаміди з високими виходами. Крім цього, дисертантом показано, що 4,5-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-они також можуть бути синтезовані мультикомпонентною реакцією Угі з наступною циклізацією Х'юзена однореакторним (*one-pot*) способом.

Розширення меж використання 1,3-диполів у реакціях [3+2]-циклоприєднання з метиленактивними сполуками, зокрема, 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами, привело до отримання 4-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)-*1H*-1,2,3-триазол-5-амінів та 5-аміно-4-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)-*1H*-піразол-3-карбоксилатів.

Встановлено, що взаємодія 3-(*1H*-пірол-2-іл)-3-оксопропанонітрилів та (*1H*-індол-3-іл)-3-оксопропанонітрилів з нітрилімінами за участі метилату натрію відбувається регіоселективно з утворенням 5-аміно-*1H*-піразолів при кімнатній температурі з високими виходами.

Розроблено зручний підхід до синтезу нових тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів доміно-реакцією за участю 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилів та *орто*-карбоксилвмісних 1,3-дипольних реагентів (азидів чи нітрилімінів).

6. Академічна доброчесність

Порушень академічної доброчесності в представленому тексті дисертації і наукових публікаціях, які висвітлюють основні результати дослідження, не виявлено.

7. Зауваження та побажання

Суттєвих зауважень щодо дисертаційної роботи немає, проте необхідно звернути увагу на деякі недоліки.

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.

Проте висловлені зауваження та помилки не псують в цілому позитивне враження від дисертаційної роботи.

Загальний висновок

Дисертаційне дослідження Тупичака М.А. «1,3-Диполярні реагенти в синтезі азолів» є завершеною і самостійною науковою працею, яка за актуальністю теми, а також з огляду на її новизну та обґрунтованість наукових результатів, що мають теоретичне та практичне значення, і повноцінно відображені в наукових публікаціях, відповідає наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (з наступними змінами) 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. Дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент:

доктор хімічних наук,
старший науковий співробітник,
завідувач відділу хімії природних сполук
Інституту біоорганічної хімії
та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Олег СМОЛІЙ