

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Лук'янова Олега Олександровича

«**Фотоініційовані перетворення піримідин-2(1H)-онів**»,

подану на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Актуальність теми дослідження

Одним із основних завдань сучасної органічної хімії є синтез органічних сполук з прогнозованими властивостями, що є запорукою їх ефективного використання в різних галузях медицини, сільського господарства, науки і техніки. Вирішення цього вкрай важливого завдання потребує не лише нових підходів до умов синтезу, але й нових інструментів для реалізації таких підходів. На ряду із мікрохвильовою активацією та наноструктурним каталізом, фотоініційовані реакції є перспективним напрямком досліджень, який дозволяє реалізувати в достатньо зручних умовах специфічні перетворення, що не можуть бути реалізовані іншим шляхом. Дисертаційна робота *Лук'янова Олега Олександровича* «**Фотоініційовані перетворення піримідин-2(1H)-онів**» безперечно є актуальною, оскільки присвячена розробці фотокаталітичних методів (аміно)алкілфункціоналізації заміщених піримідин-2(1H)-онів, вивченню фотоциклізації 1-(2-(гет-)арилвініл)-піримідин-2(1H)-онів у похідні 4H-піримідо[6,1-a]ізохінолін-4-онів та дослідженню одержаних гетероциклічних сполук і продуктів їх наступної функціоналізації з метою отримання нових інгібіторів полі(АДФ-рибоза)полімераз і флуоресцентних матеріалів.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, без сумніву, є одним із головних критеріїв науковості дисертаційної роботи. У дисертації *Лук'янова Олега Олександровича* вона підтверджена великим обсягом відтворюваних експериментальних досліджень та детальним аналізом їх результатів. Автором ґрунтовно вивчено проблематику цього

напрямку. Для дослідження впливу замісників на перебіг реакції було синтезовано ряд вихідних функціоналізованих піримідинів з різними замісниками. Проаналізовано різні підходи до отримання бібліотек вихідних речовин, вивчено їх результативність та обрано найбільш ефективні шляхи синтезу. Проведені дисертантом дослідження мали системний характер. Аналіз впливу розчинника, температури, типу каталізатора та інших умов реакції дозволив збільшити вихід цільових продуктів до препаративно прийнятних значень.

Достовірність результатів досліджень не викликає сумнівів, оскільки склад та структура синтезованих сполук надійно підтверджена сучасними фізико-хімічними методами. Автор освоїв методики аналізу ЯМР спектрів, які дозволили не тільки підтвердити структуру сполук, але й встановити деякі особливості їхньої будови. Зокрема аналіз спектрів ЯМР з врахуванням ядерним ефектом Оверхаузера дозволило підтвердити переважну *s-trans* конформацію стирильного фрагмента **2.10a** в розчині дейтерохлороформу. А для вивчення механізму реакції було вдало використано метод міток атомами дейтерію. Для підтвердження будови синтезованих сполук автором широко використовувався метод рентгено-структурного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів цієї дисертації полягає передусім у розробці нового ефективного підходу до синтезу 6-аміноалкілзаміщених похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону на основі реакції радикального гідроаміноалкілювання піримідин-2(1*H*)-онів *N*-Вос-аміноалкілтрифтороборатами, який ґрунтується на органофотокаталітичних перетвореннях під дією синього LED-світла.

В результаті оптимізації реакції арилювання Чена-Еванса-Лема були отримані малодоступні та невідомі раніше N_1 -арил та N_1 -стирил заміщені 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-они. Дисертантом адаптовано методики синтезу амінометилвмісних сполук з використанням фотокаталізатора Фукузумі для функціональної модифікації нового об'єкту - 1-метил-4-трифторметилпіримідин-2(1*H*)-ону.

З метою підвищення ефективності реакції автором проведено дослідження ефективності нових органофотокаталізаторів, що також забезпечило збільшення виходу цільових продуктів.

Вперше знайдено ініційовану синім LED-світлом циклізацію N1-стирилзаміщених піримідин-2(1*H*)-онів за схемою реакції Малорі з утворенням похідних маловідомих гетероциклічних систем 4*H*-піримідо[6,1-*a*]ізохінолін-4-ону та 1*H*-бензо[*f*]піримідо[6,1-*a*]ізохінолін-1-ону, що володіють вираженими флуоресцентними властивостями.

Структура дисертаційної роботи є класичною і містить вступ, огляд літератури, власні дослідження автора, експериментальну частину, висновки, список використаних джерел та додаток. Загальний об'єм дисертації становить 206 сторінок.

У першому розділі (огляд літератури) дисертантом детально проаналізовано умови та межі використання фотокаталітичної реакції Гізе у синтезі карбо-та гетероциклічних систем. Особливу увагу автор приділив ефективності використання різних типів каталізаторів, що дозволило обґрунтувати застосування саме органічних фотокаталізаторів для проведення власних досліджень. Також в огляді літератури вивчено перспективність дослідження похідних піримідин-2(1*H*)-онів, як потенційних біоактивних структур. Зазначу, що цей розділ дуже детально опрацьований і може бути оприлюднений (з врахуванням публікацій автора) як самостійне повідомлення у одному із спеціалізованих журналів.

Другий розділ присвячений власним дослідженням. Системний підхід автора до вирішення проблеми, який полягав у детальному аналізі складу продуктів модельної реакції в залежності від умов її проведення та типу каталізатора, дозволив не лише розробити препаративні ефективні методики синтезу цільових сполук, але й забезпечити високу селективність цих перетворень. Для ключових об'єктів дослідження наведено характеристики спектрів ЯМР ¹H, ¹³C та результати РСА.

Третій розділ присвячений функціоналізації продуктів фотоініційованих перетворень піримідин-2(1H)-онів та вивченню їх біоактивності. Результатом цих досліджень стало отримання похідних маловідомих гетероциклічних систем 4*H*-піримідо[6,1-*a*]ізохінолін-4-ону та 1*H*-бензо[*f*]піримідо[6,1-*a*]ізохінолін-1-ону, з вираженими флуоресцентними властивостями. В ряду похідних 3,6,7,7*a*-тетрагідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діону виявлено інгібітори терапевтично важливого ензиму полі(АДФ-и полімерази (PARP), а серед *N*1-арилзаміщених сполук цього ряду знайдені селективні інгібітори ізоформи PARP-2, що показало практичну цінність досліджень.

В експериментальній частині (розділ 4) автором наведені оригінальні методики отримання синтезованих сполук та їх фізико-хімічні характеристики.

У висновках, які містять 8 пунктів, тезисно представлено основні здобутки дисертаційної роботи та акцентовано увагу на перевагах запропонованих автором підходів до синтезу цільових об'єктів.

Література містить 251 джерело та охоплює період переважно 2000-2021 років, хоча зустрічаються посилання і на старші публікації.

У додатку автор навів список власних публікацій в іноземних та українських фахових виданнях, а також тез доповідей на конференціях.

Зауваження та побажання

1. Автор обґрунтовано наголошує на радикальному механізмі досліджуваних перетворень, про що свідчать умови реакції (освітлення синім світлом, використання радикальних ініціаторів, тощо). Проте не зовсім зрозумілою є висока селективність цієї реакції по положенню 4 і 6 піримідинового циклу, впливу електродонорних і електроноакцептоних замісників, а також відсутність 5-заміщених продуктів.

2. У таблиці 2.1 (стор. 72) автором показано результати використання сонячного світла, як альтернативного джерела світлової енергії. І хоча вихід цільового продукту в цих умовах був дещо нижчим, а сама реакція супроводжувалася утворенням побічних продуктів, варто було б детальніше дослідити таке перетворення, як один із напрямів “green chemistry”.
3. У таблиці 2.4. (стор. 97) автором наведено співвідношення продуктів реакції 2.25а і 2.23а, хоча із наведеною нижче схеми випливає, що сполука 2.25а є реагентом а не продуктом.
4. В дисертаційній роботі автором використовується термін «синє світло». Очевидно для такого важливого фактору фотокаталітичної реакції варто було б наводити кількісні характеристики світлового випромінювання, наприклад вказати довжину хвилі.
5. У рукописі подекуди відсутня нумерація сполук (стор 63, 64).
6. Дисертаційна робота написана гарною українською мовою з використанням сучасних наукових термінів, проте у тексті зустрічаються помилки та невдалі вирази: ««Модифікація, проведена групою Найсевіча, додала ще більшої поширеності сімейству акридинієвих каталізаторів» (стор 47), надмірна кількість розділових знаків (стор. 46, 47), тощо.

Практичне значення дослідження є важливим і полягає у розробці фотоініційованих підходів з використанням синього LED-світла для синтезу важкодоступних функціональних піримідинових систем як перспективних об’єктів для пошуку нових лікарських засобів, флуоресцентних матеріалів та органофотокаталізаторів.

Повнота викладу наукових положень у дисертації та опублікованих працях.

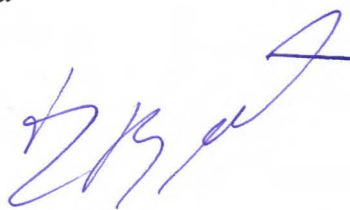
Основні наукові положення повністю викладені у дисертаційній роботі а також у трьох публікаціях у фахових виданнях, що індексовані міжнародними наукометричними базами даних (Scopus та Web of Science).

Апробація основних результатів дослідження проводилася на чотирьох українських конференціях.

У дисертаційній роботі Лук'янова О.О. відсутні порушення академічної доброчесності.

Таким чином, дисертаційна робота *Лук'янова Олега Олександровича* «**Фотоініційовані перетворення піримідин-2(1H)-онів**» виконана на високому рівні та є завершеним, цілісним і актуальним дослідженням із новими та важливими науковими результатами. Дана робота відповідає вимогам 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, а автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 10 «Природничі науки» за спеціальністю 102 «Хімія».

Офіційний опонент –
доктор хімічних наук,
завідувач кафедри медичної та
фармацевтичної хімії
Буковинського державного
медичного університету



Віталій ЧОРНОУС

