

ВІДГУК
офіційного опонента
на дисертаційну роботу
Лук'янова Олега Олександровича
«Фотоініційовані перетворення піримідин-2(1*H*)-онів»,
подану на здобуття ступеня доктора філософії
в галузі знань 10 – Природничі науки
за спеціальністю 102 – Хімія

1. Актуальність теми дисертації

Похідні піримідину широко розповсюджені в природі та відіграють важливу роль в процесах життєдіяльності. Ці сполуки є важливими структурними компонентами багатьох біологічно активних алкалоїдів і вважаються перспективними для розробки фармацевтичних препаратів. Дослідження останніх років показали перспективність застосування похідних піримідину для вирішення важливих медичних проблем, зокрема лікування автоімунних, онкологічних, серцево-судинних захворювань та неврологічних розладів. Незважаючи на те, що способи одержання багатьох типів функціоналізованих піримідинів вже досить добре розроблені, чимало таких сполук все ще важкодоступні, а деякі до цього часу взагалі невідомі. В першу чергу це стосується заміщених похідних піримідин-2(1*H*)-ону, що містять в певних положеннях гетероциклічного кільця флуоровмісні та аміноалкільні замісники. Особливий інтерес представляють трифлуорометилзаміщені піримідин-2(1*H*)-они. Завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям, особливої здатності утворювати водневі зв'язки, трифлуорометильна група може служити біоізостером гідроксилу, що реалізуються в механізмі дії біоактивних сполук. Наявність аміноалкільних замісників в піримідиновому кільці також створює сприятливі умови для утворення водневих зв'язків при зв'язуванні з відповідними ензимами. Дисертантом використано стратегію фотокаталітичних методів (аміно)алкілфункціоналізації трифлуорометилзаміщених піримідин-2(1*H*)-онів, що дозволяє вирішити актуальні проблеми синтезу, котрі виникають при застосуванні відомих циклоконденсацій, зокрема реакції Біджинеллі.

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

Достовірність та обґрунтованість результатів дисертаційної роботи не викликають сумнівів. Структура отриманих сполук надійно підтверджена сучасними фізико-хімічними методами: ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F спектроскопією, рентгеноструктурним аналізом, хроматомас-

спектрометрією, мас-спектрометрією високої роздільної здатності. Трактуювання 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 розробці нового органофотокаталітичного підходу до синтезу аміноалкілзаміщених похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону на основі реакції радикального гідроаміноалкілювання піримідин-2(1*H*)-онів *N*-Вос-аміноалкілтрифлуороборатами під дією синього LED-світла.

Запропоновано нову стратегію синтезу раніше важкодоступних 4,6-діалкілпіримідин-2(1*H*)-онів за схемою реакції Мініші із застосуванням вторинних алкілтрифлуороборатів та персульфату калію для СН-алкілювання піримідин-2(1*H*)-онів в умовах органофоторедокс каталізу.

Знайдено ініційовану синім LED-світлом циклізацію *N*1-стирилзаміщених піримідин-2(1*H*)-онів за схемою реакції Малорі з утворенням похідних 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.

4. Практична цінність отриманих результатів

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробці ефективних методів синтезу важкодоступних функціональних піримідонових систем з перспективою пошуку нових лікарських засобів та флуоресцентних матеріалів. Знайдено, що одержані похідні 4-(трифлуорометил)-3,6,7,7*a*-тетрагідро-1*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діону є інгібіторами полі(АДФ-рибоза)полімераз (PARP) та виявляють селективність по відношенню до інгібування ізоформи PARP-2.

5. Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 3 статті у фахових міжнародних та вітчизняних журналах та тези 4-х доповідей на наукових конференціях.

Публікації повною мірою висвітлюють результати дисертаційного дослідження та засвідчують особистий внесок здобувача. Опубліковані матеріали відповідають вимогам п. 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167 (зі змінами, внесеними згідно Постанови КМ №608 від 09.06.2021 р.) і розкривають основний зміст дисертації.

6. Структура та оформлення дисертації

Текст дисертації викладений на 205 сторінках машинописного тексту і оформлений у відповідності до вимог Наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації (зі змінами від 12.07.2019 р.) та за змістом відповідає п.10 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. № 167 (зі змінами, внесеними згідно Постанови КМ №608 від 09.06.2021 р.).

Представлена дисертаційна робота складається із анотації, вступу, літературного огляду, результатів власних досліджень, експериментальної частини, висновків та переліку використаних джерел (251 посилання), містить 29 рисунків, 60 схем та 9 таблиць.

Перший розділ (огляд літератури) присвячено фотокаталітичній реакції Гізе. В огляді проведено аналітичний розгляд застосування металокомплексів на основі рутенію та іридію як фотокаталізаторів. Слід відмітити, що огляд зроблено досить ретельно. Особлива увага приділялась застосуванню органічних фотокаталізаторів в реакції Гізе.

У другому розділі наведено результати дослідження з розробки методів регіоселективного органофотокаталітичного гідроаміноалкілювання та регіоспецифічного радикального СН-алкілювання піримідин-2(1*H*)-онів в умовах опромінення синім LED-світлом. Описано фотоініційовану циклізацію *N*-стирилзаміщених піримідин-2(1*H*)-онів з утворенням похідних 4*H*-піримідо[6,1-*a*]ізохінолін-4-ону. Запропонований механізм органофотокаталітичної реакції Мініші. Досліджено фотоіндуковану циклізацію 1-(2-(гет)арилвініл)-піримідин-2(1*H*)-онів в умовах опромінення синім світлом у присутності кисню повітря як окисника з утворенням нових конденсованих гетероциклічних систем з ядром 4*H*-піримідо[6,1-*a*]ізохінолін-4-ону. Вивчено їх спектральні характеристики та флуоресцентні властивості. Показано, що синтезовані гетероциклічні системи є перспективними флуорофорами для дизайну нових органофотокаталізаторів. В розділі також описано синтез заміщених піримідин-2(1*H*)-онів та *N*-стирилзаміщених піримідин-2(1*H*)-онів як субстратів для фотокаталітичних реакцій.

Третій розділ присвячено похідним піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діону, синтезованих за допомогою внутрішньомолекулярної циклізації 4-ізоціанатометилзаміщених 6-трифлуорометил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів, отриманих *in situ* з відповідних кислот взаємодією з дифенілфосфорилазидом. Приведені результати досліджень біологічної активності таких систем щодо інгібування ензимів PARP. Значна частина розділу присвячена дослідженню будови та стереохімії отриманих сполук за допомогою методів ЯМР спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу.

У четвертому розділі описано методики синтезу та фізико-хімічні характеристики отриманих сполук. Дисертант проявив себе як кваліфікований хімік-синтетик, який володіє сучасними фізико-хімічними методами дослідження будови одержаних речовин.

7. Академічна доброчесність

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

8. Зауваження та побажання

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

1. У вступі дисертанту варто було обґрунтувати актуальність та доцільність дослідження трифлуорометилзаміщених піримідин-2(1*H*)-онів.
2. У перелік умовних позначень варто внести ензими, котрі згадуються у дисертаційній роботі. Зокрема, на стор. 61 приведено приклад інгібітора фосфодіестерази-1 (PDE1).
3. До розділу 2 доцільно додати узагальнену інформацію про розробку фотокаталітичних методів функціоналізації піримідин-2(1*H*)-онів, які представлені у підрозділах. Крім того, назва розділу 2 збігається з назвою дисертаційної роботи.
4. Додаткове використання методу ІЧ спектроскопії було б більш інформативним підтвердженням структури отриманих сполук.
5. В дисертаційній роботі трапляються некоректні вирази та описки. Зокрема, «похідні пуринової серії», «похідні піримідинів» і таке інше. Висновок 6 відсутній.

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

Загальний висновок

Дисертаційне дослідження **Лук'янова Олега Олександровича** «*Фотолінійовані перетворення піримідин-2(1*H*)-онів*» 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 вимогам до наукової кваліфікації ступеня доктора

філософії, що встановлені «Порядком присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою № 44 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року, а **Лук'янов Олег Олександрович** заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія.

Офіційний опонент:

завідувач відділу хімії природних сполук

Інституту біоорганічної хімії

та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

доктор хімічних наук, професор

Олег СМОЛІЙ

