

## ВІДГУК

на дисертаційну роботу Яремчук Ірини Олегівни “Похідні карбонових та фосфонових кислот з фрагментом 7-деазапурину”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Гетероциклічні сполуки виявляють різноманітну біологічну активність, знаходять широке практичне застосування, впродовж багатьох років є предметом біомедичних досліджень, теоретичної та синтетичної органічної хімії, викликають неослабний інтерес фармацевтичних фірм. Похідні піроло[2,3-d]піримідинів займають особливе місце в цьому ряду, оскільки містять в своїй структурі фармакоформні фрагменти піримідину, пурину, які, грають суттєву роль в життедіяльності живих організмів і є складовими вже відомих ефективних препаратів. Спрямована хімічна модифікація таких систем є одним із найефективніших інструментів сучасної біомедичної хімії. В цьому аспекті дисертаційна робота Яремчук І. О., присвячена синтезу та властивостям маловивчених сполук, що поєднують в своїй структурі фармакоформні фрагменти фосфонових, гідроксифосфонових, або карбонових кислот та деазапурину, є безумовно актуальним та перспективним напрямком досліджень, оскільки вона створює передумови для раціонального дизайну ефективних лікарських засобів на основі таких сполук, що є одним із пріоритетних напрямків сучасної органічної та біоорганічної хімії.

*Наукова новизна* роботи полягає в розробці простих оригінальних методів синтезу цільових конденсованих гетероциклічних систем, придатних для цілеспрямованого конструювання конденсованих систем з різною комбінацією гетероциклів та положенням фармакоформних груп, здатних до подальшої хімічної модифікації, виявленні в цьому ряду ефективних

інгібіторів теломерази та ацетилхолінестерази, що в поєднанні з даними результатів молекулярного моделювання, може стати основою для хімічної оптимізації структури інгібіторів.

**Практичне значення** дисертаційної роботи: розроблені в роботі методи побудови конденсованих азагетероциклів на основі реакцій електрофільної галогенциклізації, спрямованого розщеплення гетероциклів, наступної рециклізації та функціоналізації, зокрема введення фармакоформних α- та β-гідроксифосфонатних фрагментів, спрямована функціоналізація реакційноздатних оксiranових похідних деазапуринів може знайти застосування в тонкому органічному синтезі. Виявлені в роботі нові інгібітори ферментів можуть знайти застосування в біомедичних дослідженнях і надає додаткові можливості для вивчення механізму їх дії на певні біологічні мішенні.

Дисертація викладена на 146 сторінках, складається з анотації, вступу, літературного огляду, 28 стор.), розділу обговорення власних результатів, що включає синтетичний та біологічний підрозділи (30 стор.), експериментальну частину (41 стор.), висновків та списку літератури (203 найменування).

Літературний огляд присвячений синтезу та біологічній активності фосфонілзаміщених гетероциклів. Розділ написаний кваліфіковано, проведена класифікація методів синтезу, наведено приклади високоактивних сполук фосфонових похідних з фрагментом пурину та деяких інших гетероциклів. Зазначу, що літературні дані щодо методів синтезу гетерилзаміщених похідних фосфонових кислот є дуже обширними і не могли бути повністю охоплені в рамках даного огляду. Мабуть саме тому вибір цитованих робіт є дещо довільним. Перевагою огляду є більша увага до робіт саме останніх років, які свідчать, зокрема, про актуальність досліджень в цьому напрямку та необхідність пошуку оригінальних простих та ефективних підходів до таких систем.

В другому розділі описані прості, але при цьому ефективні синтетичні підходи до функціоналізованих похідних деазапурину та деяких інших конденсованих азагетероциклічних систем. Показано, що бромо- та йодоциклізація доступних N-вінільних похідних деазапурину приводить до формування оксазинонового циклу з галогенометильною групою. Наступні прості перетворення останніх відкривають широкі можливості для цілеспрямованого синтезу функціоналізованих деазапуринів з анельованим оксазиновим або піразиновим циклом, функціоналізованих деазапуринів із фармакоформним α- або β-гідроксифосфонатним фрагментом, одержання похідних піролопіразину, та нових трициклічних похідних триазааценафтилену. Okремо слід відмітити простий синтез деазапуринів з оксирановим фрагментом, синтетичні можливості яких далеко не вичерпуються продемонстрованими в роботі перетвореннями. Важливою перевагою одержаних сполук є наявність функціональних груп, що відкриває можливість для спрямованої функціоналізації та хімічної оптимізації сполук, що проявили корисні властивості.

Проведені первинні дослідження дозволили виявити високоактивні сполуки, що інгібують активність ацетилхолінестерази та теломерази в мікромолярному діапазоні концентрацій. Останні є перспективними молекулярними мішенями для створення протипухлинних засобів.

Третій розділ – експериментальна частина, виконаний і представлений дуже детально і на високому рівні. Вдалим для сприйняття є те, що при описі фізико-хімічних даних окрім номеру та назви сполуки, наведена структурна формула, що значно полегшує, зокрема, оцінку відповідності спектральних даних наведеній структурі. Будова всіх цільових сполук надійно підтверджена сучасними спектральними даними.

В цілому дисертантом виконана велика за обсягом і важлива як для органічної так і біоорганічної хімії робота. Важливою знахідкою роботи є

розробка простого підходу до нових трициклічних похідних деазапурину. Синтезовано багато сполук із складними фармакофорними фрагментами, що потребувало неабияких зусиль та демонструє синтетичну майстерність автора та правильний вибір методологічних підходів. Виявлені сполуки з біологічною активністю можуть слугувати певною базою для дизайну структур для практичного використання.

**Достовірність результатів роботи** визначається широким та вмілим використанням сучасних фізико-хімічних методів ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ -ЯМР спектроскопія, хромато-мас спектрометрія, хроматографія, рентгеноструктурний аналіз), для виділення та встановлення будови синтезованих сполук.

Результати роботи можуть бути використані в наукових установах, що займаються проблемами хімії біологічно активних сполук, тонкого органічного синтезу, хімії гетероциклічних сполук, а також пошуком нових лікарських засобів.

Робота в цілому позбавлена суттєвих недоліків і хиб, але є питання, які потребують певних відповідей, зокрема:

– В ряду трициклічних похідних деазапурину **2.34**, **2.35**, **2.40** (всі ці сполуки містять стереогенний центр), знайдено ефективні інгібітори ацетилхолінестерази. Враховуючи те, що біологічна активність, як правило, залежить від стереохімічної будови, а енантіомери можуть суттєво відрізнятися за біоактивністю, було б доречним хоча в деяких випадках виділити енантіомерно чисті сполуки. Це ж стосується і синтезованих в роботі гетероциклічних похідних  $\alpha$ - та  $\beta$ -гідроксифосфонових кислот.

-Синтез фосфонату **2.3** взаємодією броміду **2.2** із триетилфосфітом за схемою реакції Арбузова (с. 50) вимагає досить жорстких умов (кип'ятіння, 24 год). Можливо доцільно було б для цього синтезу використати більш активний в таких реакціях йодид **2.7** (с.53)?.

-Робота загалом написана дуже акуратно, гарною українською мовою і легко читається, проте окрім описок, яких важко уникнути, зустрічаються неточності: так із схеми 2.2 (с.51) випливає, що для синтезу сполуки **2.13** необхідне спочатку 6-годинне кип'ятіння сполуки **2.11** і наступне 6-годинне кип'ятіння утвореного інтермедату **2.12** (разом 12 год). В дійсності із експериментальної частини ясно, що в цілому процес здійснюється за 6 год..

Вказані зауваження не зачіпають суті роботи, є суто технічними, або носять характер побажань і суттєво не впливають на її цінність.

**Таким чином, представлена робота є закінченою науковою працею,** в результаті дослідження отримані вагомі науково-практичні результати в галузі біоорганічної та органічної хімії. Дисертація виконана на високому науковому рівні. Висновки роботи обґрунтовані, основні положення опубліковано в авторитетних фахових наукових журналах, обговорювались на чисельних конференціях. Автореферат повністю відображає зміст дисертації.

Робота повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, а її автор, **Яремчук Ірина Олегівна**, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент,  
доктор хім. наук, проф.

П. П. Онисько

