

ВІДГУК  
на дисертаційну роботу ЯРЕМЧУК Ірини Олегівни  
«ПОХІДНІ КАРБОНОВИХ ТА ФОСФОНОВИХ КИСЛОТ З ФРАГМЕНТОМ  
7-ДЕАЗАПУРИНУ», що представлена  
на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук  
за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

**Загальні дані про структуру роботи.**

Дисертаційна робота І.О. Яремчук викладена на 146 сторінках машинописного тексту, містить 64 графічні композиції, включаючи 51 схему реакцій та 13 рисунків, а також 2 таблиці. Вона складається з анотації, змісту, вступу, трьох розділів, висновків та списку літературних джерел з 203 найменувань, що використані для цитування та включає в себе посилання до 2019 року.

У *вступі* автором обґрунтовано викладено актуальність роботи, її основні задачі, наукову новизну та практичну цінність, наведено об'єкт та предмет дослідження, визначено особистий внесок здобувача, наведена інформація про наукові публікації та апробацію даної роботи.

*Перший розділ* присвячено огляду літератури, в якому розглянуто методи синтезу та існуючу інформацію про біологічну активність гетерилзаміщених фосфонових кислот та їх похідних. Тема огляду є логічною для представленого дисертаційного матеріалу. Цитовану літературу вдало класифіковано. Літературний огляд цікаво читати. Автор дисертації звертає увагу на знайдені нею в літературі екологічно безпечні методи синтезу гетероциклічних фосфонатів, що вказує на її сучасну орієнтацію мислення, як дослідниці. Висновком до літературного огляду є перспективність досліджень за вказаною тематикою, бо вже було знайдено сполуки, яким притаманна протизапальна, протипухлинна та інші види біологічної активності.

У другому розділі автор дисертації І.О. Яремчук концентрується на описанні підходів до синтезу нових конденсованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину та фосфонових кислот на їх основі та на методах доказу будови синтезованих нею сполук. Також авторка описує методи дизайну структур ефективних інгібіторів теломерази та механізми дії біологічно активних гетероцикліческих систем, що можуть спонукати сповільнення росту пухлин.

Третій розділ містить методики одержання усіх сполук, їх виходи, спектральні характеристики, елементний аналіз та рентгеноструктурні дані.

Всі розділи дисертаційної роботи викладені в логічній послідовності та органічно пов'язані між собою.

**Мета дисертаційної роботи** полягає в систематизації, розробці та втіленні зручних методів синтезу в синтезі нових конденсованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину та отримання карбонових і фосфонових кислот на їх основі. По прочитанню дисертації та реферату вважаю її повністю виконаною.

**Актуальність обраної теми** підтверджується її безпосереднім зв'язком з науковими програмами та сформованою тематикою відділу хімії природних сполук Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України ім. В.П. Кухаря НАН України, а саме «Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей і механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук» (тема ЦНП 9.1-12, № держреєстрації 0112U002657), «Інгібітори ферментів: синтез та біологічна активність конденсованих гетероцикліческих систем з ядром піримідину» (тема 2.1.10.14-13, № держреєстрації 0113U003094), «Синтез та дослідження конденсованих гетероцикліческих систем з ядром піримідину» (тема 2.1.10.14-17, № держреєстрації 0117U000099), «Синтези азотистих гетероциклів і фосфорорганічних сполук та дослідження їх біологічної активності» (тема ЦПФД 1-17, № держреєстрації 0117U000096).

Конкретно ця дисертація легко вписується в важливий напрямок розвитку сучасної органічної та біоорганічної хімії – створення нових

речовин на базі органічних сполук, в тому числі гетероциклічних, для покращення і поповнення масиву існуючих лікарських засобів. Відомо, що практично всі хвороби, незалежно від методу збудження, мутують, з'являються нові їх види, класи і підкласи, що звикання до існуючих вже ліків робить їх неефективними, або зовсім недоречними, тому підхід до нових речовин гетероциклічного ряду завжди буде актуальним. Введення специфічних функціональних фрагментів у піроло[2,3-*d*]піримідини та в їх конденсовані похідні, а також отримання відповідних гідроксифосфонових кислот віртуозно реалізується авторкою цього дисертаційного дослідження.

### **Наукова новизна роботи.**

Дисерантка одержала достатній обсяг експериментального матеріалу з конденсованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину, в тому числі фосфоромісних. Синтезовано нові речовини, показано їх важливість як для подальших хімічних модифікацій, так і для біоорганічних, біологічних та медичних досліджень. Зокрема, авторкою розроблено ефективні методи синтезу похідних карбонових та фосфонових кислот з фрагментом піроло[2,3-*d*]піримідину; проведено реакції йодування 4-заміщених похідних 7-алілпіроло[2,3-*d*]піримідину; запропоновано препаративні методи синтезу нових поліциклічних систем із піроло[2,3-*d*]піримідиновим оством; проведено біологічні дослідження деяких отриманих сполук та встановлено ступінь їх перспективності.

Зокрема, слід відмітити, що Яремчук І.О. вперше розробила ефективний спосіб синтезу піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів на основі йодометильних похідних піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину. Такі рециклізації нею ретельно досліджені, а в перспективі можуть бути розповсюджені на інші типи конструкцій трициклічних гетероциклічних класів органічних речовин.

Логічно відмітити представники нової гетероциклічної системи – 1-деазапіримідо[1,2,3-*cd*]пуруну: а саме 4,5-дигідро-3Н-2*a*,7-діаза-5*a*-

азоніааценафтиленів та 8-оксо-3H,8H-2a,5a,7-триазааценафтиленів, до яких підібрала підхід дисерантка. На це, на мою думку, треба було взяти патент України.

### **Достовірність результатів.**

Достовірність результатів роботи забезпечена використанням сучасних методів: літературний пошук, органічний синтез, хроматографія, спектроскопія ЯМР ( $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ ), в тому числі двовимірні методики, мас-спектроскопія, інфрачервона спектроскопія та рентгеноструктурний аналіз. Сформульовані у роботі положення та принципові висновки мають достатнє експериментальне та теоретичне обґрунтування.

**Практична значимість одержаних результатів роботи** полягає в розробці препаративних та зручних методів отримання нових конденсованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину. Методики не потребують багато стадій, іноді є одноколбовими, не потребують занадто дорогих реагентів та занадто складної лабораторної апаратури. Можуть бути легко перенесені на малогабаритні промислові виробництва. Враховуючи, що в ряду цих сполук вже знайдено та активно тестуються речовини, що володіють протизапальною, протираковою та противірусною активністю, значення методів синтезу нових сполук даного ряду посилюється.

Авторка також отримала а- і  $\beta$ -гідроксифосфонові кислоти з фрагментом 7-деазапурину, які передано для подальшого скринінгу. В ряду анельованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину знайдено сполуки, що виявляють інгібувальну активність щодо теломерази (а саме, похідні піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідину) та ацетилхолінестерази (а саме, похідні дигідродіаза-5a-азоніааценафтилени) в мікромолярних концентраціях. Цей розділ потребує виходу на широкий спектр нових біологічних досліджень, пошук спонсорів, а може в майбутньому і виробництво лікарських засобів на їх основі.

### **Зauważення, питання та пропозиції щодо дисертаційної роботи**

1. В дисертації двічі наведено список наукових робіт авторки.

2. В літературному огляді та дисертації загалом немає посилань на патенти. З чим це пов'язано: світова хімічна спільнота досі не знайшла, що саме патентувати, чи патенти таки існують, але їх коментувати не входило у Ваше завдання?

3. На сторінці 49 дисертації Ви описуєте концепцію створення нових противірусних засобів шляхом синтезу ациклічних аналогів нуклеозидів, в яких пуринові чи піримідинові гетероциклічні основи зв'язані з атомом фосфору через ациклічний фрагмент. Чому повинен бути саме нециклічний фрагмент, як то  $-N-CH_2-CH_2-O-CH_2-$  чи  $-N-CH_2-CH(O-CH_2)_2$ ? Чим це зумовлено: цей підхід випливає з узагальнень літературних даних про вищу біологічну активність або Ви робили моделювання і розрахунки?

4. На сторінці 51 в обговоренні експериментальних даних (схема 2.1) та на сторінці 79 експериментальної частини відмічено, що «в спектрі ЯМР  $^1H$  сполуки 2.6 присутні сигнали протонів пірольного кільця у вигляді дублетів в області 6.39 м.ч. та 6.74 м.ч., що свідчить про наявність піроло[2,3- $\delta$ ]піримідинової системи». Це дійсно хороший критерій доказу будови цієї молекули. Та далі Ви вказуєте, що «сигнал атома вуглецю, зв'язаного з фосфорильною групою, у спектрі ЯМР  $^{13}C$  фіксується у вигляді дублету в області 34.6 м.ч. ( $^1J_{CP}$  135.0 Гц)». Тобто в спектрі ЯМР  $^{13}C$  не виявляється КССВ між атомом Карбону та гемінальних Гідрогенів поряд з ним? Якщо б поряд не було атому Фосфору, то сигнал від цього атома вуглецю був би триплетним. Чому ж у Вашому випадку немає дублету триплетів? Може в методиці, що Ви використовували при детекції спектру ЯМР  $^{13}C$  було повністю подавлена спін-спінова взаємодія з протонами?

5. Нарешті, як я вже вказала вище, логічно було би взяти патенти на нові гетероциклічні системи та на методики синтезу сполук, для яких знайдено найкращі показники в біологічній активності.

Надані зауваження, питання та пропозиції ніяк не применшують цінності цієї цікавої, актуальної та значимої роботи і мають характер побажань, які автор зможе врахувати у свої подальшій дослідницькій роботі.

### **Заключна оцінка дисертаційної роботи.**

Оцінюючи дисертаційну роботу в цілому, відзначу, що вона має завершений характер, в ній отримано достатній обсяг нових важливих експериментальних результатів з синтезу та використання нових гетероцикловмісних фосфонових кислот, що є цікавою для всіх хіміків

органіків та біоорганіків, а також фармацевтів та спеціалістів з медичної хімії. Дисертація стосується актуальній галузі сучасної хіміїта по суті є міждисциплінарною, що включає в себе як знання та вміння в галузі органічного та біоорганічного синтезу, так в галузі фізико-хімічних та біологічних досліджень.

Робота виконана на високому рівні та написана науковою українською мовою практично без помилок. Авторка дисертаційної роботи показала себе старанною та кваліфікованою дослідницею. Основні наукові результати роботи надруковано у 6-ти фахових статтях, в тому числі в 4-и з них надруковано в журналах, що цитуються в базах даних SCOPUS та webofscience. Результати роботи пройшли апробацію на українських та міжнародних конференціях.

Автореферат дисертації правильно та з достатньою повнотою відображає її зміст.

Враховуючи актуальність, теоретичне та практичне значення результатів дослідження вважаю, що дисертаційна робота «ПОХІДНІ КАРБОНОВИХ ТА ФОСФОНОВИХ КИСЛОТ З ФРАГМЕНТОМ 7-ДЕАЗАПУРИНУ» відповідає всім вимогам щодо кандидатських дисертацій та заслуговує на позитивну оцінку, а її авторка, Яремчук Ірина Олегівна, присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент

З.В. Войтенко

Доктор хімічних наук, професор,  
професор кафедри органічної хімії,  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка



Задум надійшов до спеціалізованої вченової ради д. 26.220.01 13 листопада 2019 року  
Вчений секретар спеціалізованої вченової ради д. 26.220.01 З.О. Свідомішина