# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0824U003048

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 06-09-2024

**Статус:** Запланована

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Лук'янов Олег Олександрович
2. Oleh Lukianov

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-2651-8196

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Аспірантура/Докторантура:** так

**Шифр наукової спеціальності:** 102

**Назва наукової спеціальності:** Хімія

**Галузь / галузі знань:** природничі науки

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Органічна хімія

**Дата захисту:** 08-10-2024

**Спеціальність за освітою:** Хімічні технології та інженерія

**Місце роботи здобувача:** Інститут органічної хімії Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417325

**Місцезнаходження:** вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** 47679

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут органічної хімії Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417325

**Місцезнаходження:** вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут органічної хімії Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417325

**Місцезнаходження:** вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 31.15.29.05, 31.21.27.07

### Тема дисертації:

1. Фотоініційовані перетворення піримідин-2(1H)-онів
2. Photoinitiated transformations of pyrimidine-2(1H)-ones

### Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена розробці фотокаталітичних методів (аміно)алкілфункціоналізації заміщених піримідин-2(1H)-онів, вивченню фотоциклізації 1-(2-(гет-)арилвініл)-піримідин-2(1H)-онів в похідні 4H-піримідо[6,1-a]ізохінолін-4-онів та дослідженню одержаних гетероциклічних сполук та продуктів їх постфункціоналізації як нових інгібіторів полі(АДФ-рибоза)полімераз і флуоресцентних матеріалів. Розроблено регіоселективне пряме гідроаміноалкілування піримідин-2(1H)-онів за положенням C-6 гетероциклу, що відкриває доступ до нових функціональних піримідинів Біджинеллі. Знайдено, що тетрафтороборат 10-(3,5-диметоксифеніл)-9-мезитил-1,3,6,8-тетраметоксиакридинію є ефективним органофотокаталізатором для редокс-нейтрального гідроаміноалкілування за типом реакції аза-Гізе, що з відповідними аміноалкілтрифтороборатами при опроміненні синім LED-світлом приводить до N-Boc-захищених похідних 4-аміноалкіл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів. Досліджено вплив замісників у 4-, 5- та

6- положеннях піримідинового циклу та природи вихідних алкілтрифторобоpатів на процес приєднання радикальних інтермедіатів в фотокаталітичних умовах. Запропоновано зручний загальний метод селективної алкіл-дериватизації піримідин-2(1H)-онів за схемою органофотокаталітичної реакції Мініші, що відкриває шлях до важкодоступних раніше 4,6-дизаміщених похідних піримідону. Метод ґрунтується на взаємодії стартових 6-незаміщених піримідин-2(1H)-онів з вторинними алкілтрифторобоpатами в умовах фоторедокс каталізу у присутності солі персульфатної кислоти як окисника та органофотокаталізатора акридинієвого ряду. На прикладі модельної реакції знайдено оптимальні каталітичні умови, в яких відбувається регіоспецифічне радикальне CH-алкілування піримідонового кільця в положення 6 та досліджені синтетичні межі знайденого перетворення. На основі отриманих експериментальних даних запропоновано найбільш вірогідний механізм фотокаталітичної реакції Мініші з субстратами піримідонової будови. Розширення мідь-каталітичного підходу до N1-алкенілювання піримідин-2(1H)-онів та його оптимізація для застосування пінаколових естерів стирилборонових кислот дозволила провести синтез раніше невідомих N1-(2-(гет)арил)вінілпіримідин-2(1H)-онів, які були використані як субстрати для вивчення фотоініційованої циклізації за схемою реакції Малорі. Знайдено підхід до синтезу похідних 2-трифторометилзаміщеної системи 4H-піримідо[6,1-a]ізохінолін-4-ону методом фотоциклізації N1-(2-(гет)арил)вінілпіримідин-2(1H)-онів в умовах опромінення синім світлом у присутності кисню повітря як окисника. На прикладі модельної реакції знайдено оптимальні умови, в яких відбувається ізомеризація вихідних транс-гетеростильбенів у відповідні цис-ізомери з подальшою фотоциклізацією, та вивчено вплив замісників в стирильному фрагменті на перебіг реакції. Показано, що N1-стирилзаміщені піримідони та продукти їх фотоциклізації проявляють флуоресцентні властивості. Отримані продукти є перспективними для подальшого дизайну нових конденсованих похідних з цінними фото-фізичними характеристиками для хімії матеріалів. Виявлено, що ендоциклічний C=C зв'язок одержаних 6-амінометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів піддається каталітичному стереоселективному гідруванню воднем, що приводить до утворення цінних будівельних блоків для медичної хімії цис-4-трифторометил-6-аміноалкіл-3,4,5,6-тетрагідропіримідин-2(1H)-онів. Вивчено внутрішньомолекулярну циклізацію продуктів органофотокаталітичного амінометилювання в біоперспективні N1-заміщені 4-(фтороалкіл)-3,6,7,7a-тетрагідро-1H-піроло[3,4-d]піримідин-2,5-діони. Встановлено, що в низькоосновному середовищі амінометилфункціоналізовані піримідони дають стабільні циклічні аміналі каркасної будови – етил-2,4,6-триазабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилати, структуру яких було встановлено методом рентгеноструктурного дослідження. Запропоновано альтернативний загальний підхід до синтезу 3,6,7,7a-тетрагідро-1H-піроло[3,4-d]піримідин-2,5-діонових систем на основі легкодоступних похідних 2-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтових кислот. Знайдено, що обробка останніх дифенілфосфорилазидом в толуені в присутності триетиламіну приводить до цільових сполук внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації проміжних ізоціанатів. Новий метод виявився ефективним для одержання як N1-алкілзаміщених, так і N1-арилзаміщених продуктів. Досліджено інгібуючу активність похідних 3,6,7,7a-тетрагідро-1H-піроло[3,4-d]піримідин-2,5-діону по відношенню до ізоформ полі(АДФ-рибоза) полімерази PARP-1 та PARP-2 з використанням флуорометричного та радіометричного методів. Доведено, що N1-арильний замісник має суттєве значення для селективності та високої активності до PARP-2.

2. The thesis is devoted to the development of photocatalytic methods for the (amino)alkyl functionalization of substituted pyrimidine-2(1H)-ones, the study of the photocyclization of 1-(2-(het)arylvinyl)-pyrimidine-2(1H)-ones to 4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-ones and the study of the obtained heterocyclic compounds and their post-functionalization products as new inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerases and fluorescent materials. A novel regioselective direct hydroaminoalkylation of pyrimidine-2(1H)-ones at the C-6 position of the heterocycle was developed for accessing functional Biginelli-type pyrimidines. It was demonstrated that 10-(3,5-dimethoxyphenyl)-9-mesityl-1,3,6,8-tetramethoxyacridinium tetrafluoroborate is an effective organophotocatalyst for the redox-neutral hydroaminoalkylation by the aza-Giese reaction. This reaction, carried out with the corresponding aminoalkyltrifluoroborates under blue LED light irradiation, led to the formation of N-Boc-protected 4-aminoalkyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives. The impact of substituents at the 4-, 5-, and 6-positions

of the pyrimidine cycle, as well as the nature of the initial alkyl trifluoroborates, on the process of radical intermediate addition under photocatalytic conditions was examined. A convenient general method for the selective alkyl derivatization of pyrimidine-2(1H)-ones via the Minisci organophotocatalytic reaction was proposed. This enables the synthesis of 4,6-disubstituted pyrimidone derivatives that were previously hardly accessible. The method is based on the interaction of starting 4-substituted pyrimidine-2(1H)-ones with secondary alkyl trifluoroborates under photoredox catalysis in the presence of a persulfuric acid salt as an oxidant and an acridinium organophotocatalyst. The optimal catalytic conditions were found which allowed the regiospecific radical CH-alkylation of the pyrimidone ring at position 6. The synthetic scope of the found transformation was investigated. The plausible mechanism of the Minisci photocatalytic reaction with pyrimidone substrates was proposed on the basis of the experimental data obtained. An extension of the copper-catalytic approach to the N1-alkenylation of pyrimidine-2(1H)-ones and its optimization for the use of pinacol esters of styryl boronic acids instead of the corresponding boronic acids afforded previously not desribed N1-(2-(het)aryl)vinylpyrimidine-2(1H)-ones. They were employed as substrates for the investigation of photoinitiated cyclization in accordance with the Malory reaction scheme. A novel approach to the synthesis of 2-trifluoromethyl substituted 4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one derivatives was proposed. This involves the photocyclization of N1-(2-(het)aryl)vinylpyrimidin-2(1H)-ones under blue light in the presence of air oxygen as an oxidant. In the model reaction, the optimal conditions for the isomerization of the starting trans-substrates into the corresponding cis-isomers with subsequent photocyclization were established. Furthermore, the impact of substituents in the styryl moiety on the reaction outcome was examined. It was demonstrated that N1-styryl substituted pyrimidones and their photocyclization products display fluorescent properties. The products obtained are promising for the further design of new fused heterocycles with valuable photophysical characteristics for material chemistry and novel organophotocatalysts design. It was found that the endocyclic C=C bond of the obtained 6-aminomethyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones readily underwent catalytic stereoselective hydrogenation under hydrogen atmosphere, which gave rise to cis-4-trifluoromethyl-6-aminoalkyl-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2(1H)-ones derivatively, valuable building blocks for medicinal chemistry. The intramolecular cyclization of the aminomethylation products into promising N1-substituted 4-(fluoroalkyl)-3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,5-dions was studied. It was found that upon a week base treatment, aminomethyl-functionalized pyrimidines gave stable bicyclic aminals, ethyl-2,4,6-triazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylates, whose structure was confirmed by X-ray diffraction study. A novel approach to the synthesis of 3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,5-dione system was developed, which is based on readily available 2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-yl)acetic acid derivatives. The newly developed method proved effective for the preparation of both N1-alkyl- and N1-aryl-substituted 1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,5-diones. The inhibitory activity of 3,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-2,5-dione derivatives towards the poly(ADP-ribose)polymerase isoforms PARP-1 and PARP-2 was investigated using fluorometric and radiometric assays. The N1-aryl substituent was found to be crucial in achieving selectivity and high activity against PARP-2.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Не застосовується

**Підсумки дослідження:** Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

**Публікації:**


- V. M. Tkachuk, O. O. Lukianov, M. V. Vovk, I. Gillaizeau, V. A. Sukach. Chan-Evans-Lam N1-(het)arylation and N1-alkenylation of 4-fluoroalkylpyrimidin-2(1H)-ones. Beilstein J. Org. Chem. 2020, 16, 2304–2313.

https://doi.org/10.3762/bjoc.16.191

- O. Lukianov, V. Tkachuk, S. Shishkina, L. Lachmann, O. Vadzyuk, P. Borysko, D. Kovalskyy, I. Gillaizeau, V. Sukach. Hydroaminoalkyl Functionalization of Pyrimidin-2(1H)-ones by Visible Light Organophotocatalysis: A Radical Approach to Biginelli-Type Dihydropyrimidines. Adv. Synth. Catal. 2023, 365, 3484. https://doi.org/10.1002/adsc.202300781
- O. O. Lukianov, V. M. Tkachuk, D. S. Stepanova, I. Gillaizeau, V. A. Sukach, An Efficient Synthesis of PARP Inhibitors Containing a 4-Trifluoromethyl Substituted 3,6,7,7a-Tetrahydro-1H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidine-2,5-Dione Scaffold. J. Org. Pharm. Chem. 2023, 21, 18-26. https://doi.org/10.24959/ophcj.23.298727

**Наукова (науково-технічна) продукція:** методи, теорії, гіпотези

**Соціально-економічна спрямованість:** розробка нових фотоініційованих методів синтезу похідних піримідин-2(1н)-онів для потреб медичної хімії та хімії матеріалів

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впровадження не планується

**Зв'язок з науковими темами:** 0120U104977

## VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Сукач Володимир Андрійович
2. Volodymyr A. Sukach

**Кваліфікація:** д. х. н., с.д., 02.00.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-2891-343X

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут органічної хімії Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417325

**Місцезнаходження:** вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Чорноус Віталій Олександрович
2. Vitaliy O. Chornous

**Кваліфікація:** д. х. н., професор, 02.00.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-1431-6685

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Буковинський державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010971

**Місцезнаходження:** площа Театральна, буд. 2, Чернівці, 58002, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров`я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Смолій Олег Борисович
2. Oleh B. Smolii

**Кваліфікація:** д. х. н., професор, 02.00.10

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-8346-4497

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 03563790

**Місцезнаходження:** вул. Академіка Кухаря, буд. 1, Київ, 02094, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Онисько Петро Петрович
2. Petro P. Onysko

**Кваліфікація:** д.х.н., професор, 02.00.03, 02.00.08

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-6137-2778

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут органічної хімії Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417325

**Місцезнаходження:** вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Борисов Олександр Володимирович
2. Oleksandr V. Borysov

**Кваліфікація:** к. х. н., с.д., 02.00.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-0360-9295

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут органічної хімії Національної академії наук України

**Код за ЄДРПОУ:** 05417325

**Місцезнаходження:** вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:**

## VIII. Заключні відомості

| | |
|---|---|
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради** | Кулініч Андрій Володимирович |
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні** | Кулініч Андрій Володимирович |
| **Відповідальний за підготовку облікових документів** | Васільєва Тетяна Анатоліївна |
| **Реєстратор** | УкрІНТЕІ |
| **Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності** | Юрченко Тетяна Анатоліївна |