

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Гуренка Артема Олеговича
«Властивості піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів та продуктів їх
перетворень», яка представлена на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

1. Актуальність вибраної теми

Однією із найважливіх фундаментальних проблем, які вирішує сучасна хімія гетероциклічних сполук, є спрямоване перетворення одних систем в інші, що передбачає обґрунтований вибір базових структур, пошук оптимальних шляхів одержання на їх основі цільових об'єктів, аналіз механізмів і стереохімії перебігу реакцій, планування синтезів та їх практична реалізація. Зазвичай, така методологія є запорукою успішного розв'язання багатьох непростих синтетичних задач, особливо тих, які стосуються отримання потенційно біоактивних сполук. Серед них на особливу увагу заслуговують азолоанельовані 1,2,3-триазини, які цілком аргументовано можна розглядати як ізостери нуклеїнових основ. Наслідком такого типу структурної подібності стала здатність азоло[1,2,3]азинів виявляти широкий потенціал біологічної дії. На даний момент серед їх похідних як у плані синтезу, так і хімічних та фармакологічних властивостей ґрунтовно досліджені імідазо[4,5-*d*][1,2,3]триазини. Їх піразоловмісні аналоги - піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазини - вивчені в значно меншій мірі, причому основні зусилля дослідників були спрямовані на розроблення методів синтезу, в той час як увага до хімічних перетворень та медико-біологічних аспектів є явно недостатньою. Разом з тим, з урахуванням загальновідомої ролі піразолу, як базової системи у створенні значної кількості лікарських препаратів, пестицидів та барвників, сполуки піразолотриазинового типу набувають особливої ваги як ефективні моделі для з'ясування закономірностей «структура-структура» і, що особливо важливо, «структура-властивість».

Саме тому винесена дисертантом на захист проблема хімічної поведінки похідних піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону та застосування їх для одержання нових азотовмісних гетероциклів як потенційно біоактивних речовин, є науково обґрунтованою та актуальною для сучасної біоорганічної хімії.

2. Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту

Дисертаційна робота А.О.Гуренка викладена на 135 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, трьох аналітично-експериментальних розділів та висновків. Вона виконувалась в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Літературний огляд під назвою «Синтез та властивості азоло[1,2,3]триазинів» є змістовним науково-пошуковим розділом, який

всєбічно охоплює органічно поєднані проблеми їх синтезу, хімічних та біологічних властивостей. Він включає в себе ґрунтовний аналіз понад сотні оригінальних джерел і є платформою для об'єктивного висвітлення стану наукової проблеми, вирішення якої успішно здійснювалось в наступних розділах дисертаційного дослідження. Зокрема, другий розділ стосується реакцій піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів, які перебігають із збереженням триазинової системи. В ньому висвітлені результати досліджень низки їх реакцій із електрофільними реагентами, які приводять до продуктів N-3-заміщення у триазиновому циклі, а також описано подальші перетворення деяких із них. Третій розділ присвячений аналізу реакцій, які реалізуються за схемами розкриття триазинового циклу. Він є базовим у дисертаційній роботі, оскільки в ньому розкривається суть хімічної поведінки досліджуваних систем під дією класичних органічних та неорганічних електрофільних реагентів і описуються перетворення отриманих цікавих 4,5-дизаміщених похідних піразолу. У четвертому розділі подані результати оцінювання деяких важливих видів біологічної активності синтезованих сполук, які включають дослідження противірусної, протипухлинної, рістстимулюючої дії та інгібуючого ефекту по відношенню до ксантиноксидази.

Матеріали дисертаційного дослідження А.О.Гуренка в повній мірі викладені у публікаціях автора. За темою дисертації опубліковано 5 статей у профільних зарубіжних та вітчизняних виданнях. За своїм змістом, характером та науковою спрямованістю дисертація відповідає спеціальності 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Автореферат дисертації адекватно передає її зміст.

3. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

Здобуті дисертантом результати, приведені у вступній частині та висновках роботи, в повній мірі відповідають критеріям новизни області біоорганічної хімії гетероциклічних сполук. В контекст експериментальних досліджень органічно вписується літературний огляд, що стосується синтезу та властивостей азо[1,2,3]триазинів. Власне сама наукова новизна визначається отриманими новими знаннями щодо синтетичного потенціалу похідних піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-ону як ефективних субстратів для нових моноциклічних та конденсованих піразольних сполук з метою пошуку біоактивних речовин різноспрямованої дії. Найсуттєвішими елементами наукової новизни дисертації в синтетичному напрямку є :

- 1) виявлення прикладів селективного електрофільного N-3-заміщення піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів в реакціях алкілування, гідрокси(аміно)алкілування, ацилування та сульфонілювання;
- 2) рециклізація піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів при дії гетерокумуленів (ізоціанатів та ізотіоціанатів) до похідних піразоло[3,4-*d*]піримідину;

- 3) детальне дослідження взаємодії піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів із тіонілхлоридом та хлорооксидом фосфору і пошук умов, які контролюють варіанти розкриття триазинового циклу;
- 4) синтез нових похідних піразоло[3,4-*d*][1,2]окса(тіа)зину при рециклізації піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів під дією пентаоксиду(сульфіду) фосфору;

в біомедичному напрямку :

- 1) експериментальне підтвердження противірусної, протипухлинної та рістстимулюючої активності деяких типів синтезованих сполук;
- 2) з'ясування впливу структури піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів на їх здатність до інгібування ксантиноксидази.

4. Практична значимість роботи

Поряд із вираженим фундаментальним характером дисертаційної роботи А.О.Гуренка в ній чітко простежуються мотиви практичної значимості. Вони стосуються розроблення препаративно зручних методів одержання 3-алкіл(ацил)заміщених піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів та гетероциклічних ансамблів на їх основі, піразоло[3,4-*d*]піримідин-4,6-діонів, піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-ону, 4-(1,3,4-оксадіазоліл)-5-хлоропіразолів, які є важливими об'єктами як для синтетичних перетворень, так і для конструювання потенційно біоактивних сполук. Важливими також є отримані результати противірусної, протипухлинної та рістрегулюючої активності деяких типів синтезованих сполук.

5. Ступінь обґрунтованості наукових результатів та положень

Синтетична частина роботи, що стосується методів отримання та доказу будови нових сполук, а також висновків, сформульованих на підставі одержаних результатів, не викликає ніяких сумнівів, оскільки строго доведена комплексом сучасних фізико-хімічних методів (ІЧ- та ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія). Для доказу структури деяких сполук, в першу чергу непростих за будовою продуктів рециклізації, необхідним виявилось застосування сучасних методик двовимірної ЯМР-спектроскопії (NOESY, COSY, YSQC, HMBC), а також рентгеноструктурного аналізу.

Досить вірогідними видаються запропоновані дисертантом схеми деяких нетривіальних реакцій базових сполук (рециклізації при взаємодії із гетерокумуленами, хлористим тіонілом та пентаоксидом(сульфідом) фосфору, оскільки базуються як на літературних джерелах, так і на сучасних положеннях теоретичної органічної хімії.

Вагомим внеском дисертаційної роботи в біоорганічну та фармацевтичну хімію є визначення противірусної та протипухлинної дії синтезованих сполук в провідних наукових центрах США із застосуванням сучасних біомедичних методик. Не менш важливим є експерименти по скринінгу

піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів на їх здатність інгібувати ксантинооксидазу.

6. Зауваження та загальна оцінка роботи

Дисертаційна робота А.О.Гуренка за своїм змістом є зразком дослідження, яке органічно вписується в сучасні тенденції розвитку біоорганічної хімії. Не маючи принципових зауважень до дисертації хотілося б звернути увагу на деякі недоліки, які стосуються її форми, а також висловити ряд побажань, розкриття яких поліпшило б якість подачі матеріалу. До них варто віднести наступні :

1) у вступі дисертації (стор.7) та автореферату (стор.2) пункт «Практичне значення одержаних результатів» доцільно було б конкретизувати найважливішими із погляду дисертанта досягненнями;

2) при обговоренні умов перебігу реакції піразолотриазину **1a** із арил-ізо(тіоціанатами) (стор. 57) в тексті та на схемі 3.1 вказується температура 50°C, натомість в експериментальній частині (стор.75) відсутній температурний режим;

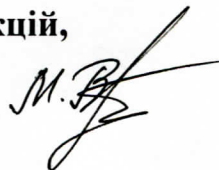
3) при виборі об'єктів дослідження рiстрегулюючої активності з метою визначення впливу піразолотриазинового циклу і порівняння із індоліл- та нафтилоцтовими кислотами, доцільним видавалось випробувати не етиловий естер піразолотриазинілоцтової кислоти **2л**, а саму кислоту;

4) в роботі є низка орфографічних неточностей, наприклад « в якості» замість «в ролі» (стор.11), «похідне» замість «похідна», «фрагменту» замість «фрагмента», «слідує» замість « виходить» та ряд помилок комп'ютерного набору

Зазначені зауваження та побажання істотно не можуть вплинути на високу позитивну оцінку роботи в цілому, яка є актуальним, та цілеспрямованим дослідженням в області тонкого органічного синтезу біоактивних речовин і відповідає вимогам МОН України, які висуваються до виконання кандидатських дисертацій. Автор дисертації А.О.Гуренко є висококваліфікованим та ерудованим фахівцем, який заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук із спеціальності 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент

доктор хімічних наук, професор,
завідувач відділу механізмів органічних реакцій,
заступник директора із наукової роботи
ІОХ НАН України



Вовк М.В.

