

## ВІДГУК

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

### **Актуальність вибраної теми:**

Дослідження гетероциклічних систем — сучасний напрямок біоорганічної хімії, який стрімко розвивається. Велику увагу привертають азоло[1,2,3]триазинові системи, що пов'язано з їх структурною схожістю з нуклеїновими основами. В зв'язку з цією особливістю вони виступають у ролі антиметаболітів, є ефективними противірусними та протипухлинними препаратами, проявляють протисудомну активність, а також використовуються як гербіциди, пестициди та барвники. Автора зацікавили, якраз майже не вивчені, похідні піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів. На їх основі отримана ціла низка привабливих сполук, що містять функціональні групи, здатні до подальшої модифікації як білдінг-блоки для цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин з корисними властивостями.

В наш час актуальними стають дослідження в царині біоорганічної хімії, які поєднують в собі стратегію синтезу певного типу потенційно біоактивних сполук, визначення профілю біологічної активності синтезованих речовин та проведення первинних біологічних досліджень. Власне таким критеріям актуальності та наукової новизни відповідає дисертаційна робота А. О. Гуренко.

Дослідження проводилось у відповідності до плану науково-дослідних робіт тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2011–2014 рр. «Синтез та дослідження нових похідних азотистих гетероциклів – потенційних біоактивних сполук» (тема 2.1.10.11–10, № держреєстрації 0110U000373), «Розвиток пріоритетних напрямів синтезу потенційних низькомолекулярних біорегуляторів і дослідження їх властивостей в модельних системах» (тема ЦНП 9.1–07, № держреєстрації 0107U002550), «Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей та механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук» (тема ЦНП 9.1–12, № держреєстрації 0112U002657).

## Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Аналіз матеріалів дисертації в цілому показує, що всі розділи досліджень виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Будова всіх синтезованих сполук надійно доведена комплексними спектральними даними [ІЧ та ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ , комплексний ЯМР аналіз (NOESY, COSY, HSQC, HMBC)], хромато-мас-спектроскопія, рентгеноструктурне дослідження, елементним аналізом та тонкошаровою хроматографією на силікагелі. Сукупність хімічних перетворень, спектральних характеристик та хроматографічних даних переконливо підтверджує будову, чистоту та індивідуальність синтезованих сполук. Фармакологічний скринінг отриманих сполук проведено з використанням загальноприйнятих методик, одержані результати можна вважати надійними.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації базуються на експериментальних дослідженнях і логічно витікають з отриманих результатів. Слід відмітити, що зміст наукових робіт і автореферат повністю відповідають змісту дисертаційної роботи.

Загальні висновки до дисертації викладені чітко, коректно, стисло і науково обґрунтовано. Вважаю, що достовірність результатів і висновків не викликає сумніву.

### Новизна дисертаційних досліджень.

Наукова новизна полягає в вивченні раніше не досліджених властивостей похідних піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів, розробці методів синтезу нових похідних піразолу, а також в проведенні первинних біологічних досліджень ряду синтезованих речовин.

Автором досліджені реакції 7-заміщених 3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів з алкілюючими агентами, формальдегідом, а також формальдегідом у присутності вторинних амінів, що протікають зі збереженням біциклічної структури. Проведена модифікація отриманих сполук, яка привела до потенційних біологічно активних речовин.

Розроблено препаративні методи ацилювання та сульфонування піразолотриазинової системи, які до цього не були вивчені.

Проведено перетворення піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онової системи у піразоло[3,4-*d*]піримідинову під дією ізоціанатів та ізотіоціанатів.

Досліджено взаємодію 7-феніл-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]-триазин-4-ону з тіонілхлоридом. Показано, що залежно від умов проведення реакції утворюються різні за будовою похідні піразолу, які були введені в реакцію з гідразингідратом з метою отримання нових потенційних біоактивних речовин.

Розроблено новий підхід до отримання піразоло[3',4':4,5]піри-  
мідино[1,2-*a*]азепінової системи на основі 3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*]-  
[1,2,3]триазин-4-ону.

Досліджено перетворення 7-арил-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]-  
триазин-4-онів під дією хлорооксиду, пентаоксиду та пентасульфіді  
фосфору і показано, що продукти, які при цьому утворюються, можуть  
бути використані для отримання різноманітних азагетероциклів.

Проведено первинні біологічні дослідження ряду синтезованих  
речовин на противірусну, протипухлинну, рістстимулюючу активність, а  
також як інгібіторів ксантинооксидази.

### **Практична цінність роботи.**

В здебільшому робота носить більш академічний та  
фундаментальний характер. Проте варто відмітити і її практичну цінність,  
яка полягає в розробці препаративних методів отримання нових похідних  
3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів, зокрема алкілювання,  
ацилювання та сульфонілювання.

Також розроблені цікаві препаративні методи синтезу нових  
похідних піразолу, які базуються на розкритті триазинового циклу під  
дією різноманітних електрофільних реагентів. Важливими є результати  
первинних біологічних досліджень синтезованих сполук, зокрема у ролі  
противірусних, протипухлинних, рістстимулюючих препаратів, а також  
як інгібіторів ксантинооксидази.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.**

Матеріали дисертації викладено у 14 наукових працях, з них 5  
статей у провідних фахових журналах та 9 тез наукових доповідей.  
Матеріали дисертації доповідались на міжнародних та Українських  
конференціях.

### **Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.**

Дисертація Гуренко А. О. викладена на 135 сторінках  
машинописного тексту і складається зі вступу, чотирьох розділів,  
переліку літературних джерел (148 найменувань). Вона містить 33  
таблиці, 7 рисунків та 79 схем. Робота оформлена охайно, написана  
гарною українською мовою та легко читається. Усі формальні вимоги та  
рекомендації щодо оформлення кандидатських дисертацій витримано.

Вступ за змістом і об'ємом відповідає існуючим вимогам. У  
першому розділі «Синтез та властивості азоло[1,2,3]триазинів» (огляд

літератури) автор послідовно і критично аналізує стан літератури до 2015 р. щодо синтезів і перетворень азо[1,2,3]триазинів.

В цілому огляд побудований на значному фактичному матеріалі (103 посилання), який вдало класифіковано, справляє враження про дисертанта, як зрілого високопрофесійного науковця.

В другому розділі «Реакції піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів, які протікають із збереженням гетероциклічної системи» описані реакції алкілювання, ацилювання і сульфонілювання триазинового кільця.

Третій розділ присвячений реакціям піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів, які протікають з розкриттям триазинового циклу.

В четвертому розділі приведені біологічні властивості нових синтезованих сполук.

Автореферат написаний за діючими вимогами і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Необхідно зазначити, що наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які запропоновані в дисертаційній роботі, цілком обґрунтовані і не викликають жодних сумнівів. Це підтверджується вельми великим синтетичним дослідженням, яке доповнюється комплексом фізико-хімічних методів та елементним аналізом. В цілому особливих зауважень не має. Дисертаційна робота написана літературною мовою. Щодо змісту дисертації є такі уточнення, зауваження та побажання.

1) При описанні алкілювання піразолотриазинонів галогенпохідними незрозуміло, в дисертації наведений кращий метод, чи інші умови та реагенти не досліджувались.

2) На деяких схемах не наведені розчинники та умови проведення реакцій.

3) Слід дотримуватися однорідних позначень, так толільний замісник в одних випадках позначений як Tl а в інших MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, теж саме стосується і ізопропілового спирту (*i*-PrOH та 2-PrOH).

4) В літературному огляді майже не наведені виходи реакцій, а також сполуки позначені за допомогою латинських літер, в той час як в інших частинах дисертації за допомогою українських.

5) В роботі зустрічаються застарілі терміни без дотримання новітніх правил хімічної номенклатури; трапляються граматично невдалі вислови, як правило, сленгового типу та стилістичні неузгодження.

Однак, ці недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Гуренко Артема Олеговича, оскільки вони не ставлять під сумнів основні наукові висновки та положення, винесені на захист.

## Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.

Вважаю, що дисертаційна робота Гуренко А. О. «Властивості піразоло[3,4-*d*][1,2,3]триазин-4-онів та продуктів їх перетворень» є закінченою самостійною науковою роботою.

Робота виконана з використанням сучасних інструментальних методів досліджень. Всі 6 висновків є логічними і повністю відображають результати досліджень дисертанта.

Таким чином, актуальність проблеми, великий об'єм виконаних досліджень, наукова новизна, методичний рівень, наукове і практичне значення отриманих результатів дають право стверджувати, що дана робота повністю відповідає вимогам щодо дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук, а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент

Завідувач відділу синтезу фізіологічно активних речовин ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,  
доктор фармацевтичних наук, професор

А. М. Демченко

