

Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Барус Маріанни Маринівни** “Естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот у синтезі нових функціональних та конденсованих похідних піразолу”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Хімія гетероциклічних сполук останнім часом інтенсивно розвивається, що зумовлено як формуванням теоретичних узагальнень у цій області, так і практичною цінністю досліджень. Особливий інтерес представляють біологічно активні гетероциклічні сполуки, зокрема, похідні піразолу, які застосовують не лише в медицині, а й у ветеринарії, сільському господарстві та інших галузях. Так, нестероїдні протизапальні препарати “Целекоксіб” та “Лоназолак” є високоселективними інгібіторами синтезу циклооксигенази 2, амідни 5-піразолкарбонової кислоти – ефективними антикоагулянтами. 1-Арилпіразоли відомі як ліганди каннабіноїдного CB_1 , естрогенового, ендотелінового, нейропептидного Y_5 рецепторів. Конденсовані з іншими гетероциклами піразоли знаходять застосування як антагоністи аденозинових рецепторів A_1 та A_3 , інгібітори циклін-залежної кінази. До похідних піразолу також належать ненаркотичні анальгетики амідопірин, анальгін, бутадіон.

Ключовою проблемою в конструюванні нових і важкодоступних піразолвмісних гетероциклічних систем є пошук доступних поліфункціональних субстратів, що дозволяють вести цілеспрямований синтез різноманітних гетероциклічних структур. Зважаючи на це, дослідження, спрямовані на створення методів одержання біфункціональних піразолів, є актуальною проблемою сьогодення.

Наукова новизна результатів дослідження визначається розробленням ефективних методів синтезу 3,4-функціоналізованих піразолів. Удосконалено метод одержання деяких відомих та розроблено новий підхід до синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот, що зробило їх доступними об'єктами для хімічних та біологічних досліджень.

Досліджена реакційна здатність естерної групи у положенні 3 піразольного циклу у поєднанні з альдегідною, карбоксильною, гідроксиметильною та хлорометильною групами в четвертому положенні і показано, що така комбінація замісників приводить до надзвичайно цікавих п'яти-, шести- та семичленних гетероциклічних систем.

Основні положення і висновки дисертації достатньо аргументовані і є обґрунтованими. Їхня достовірність підтверджена експериментальними даними, які одержано із застосуванням хімічних та фізико-хімічних методів. Склад і будову сполук, синтезованих вперше, підтверджували спектральними методами, даними хромато-масспектрометрії, елементним аналізом.

Практичним доробком дисертаційної роботи можна вважати посильний внесок у розвиток сучасної синтетичної органічної хімії. Дисертантом розроблено зручні і прості препаративні методи одержання ряду нових функціоналізованих піразолів. Знайдено сполуки, що проявляють високу гіпоглікемічну та антимікробну активності. Отримані результати створюють передумови для цілеспрямованого пошуку нових лікарських засобів.

Дисертація побудована традиційно для робіт з органічної хімії. Вона викладена на 171 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, трьох розділів з описом, обговоренням та інтерпретацією власних експериментальних досліджень, висновків та списку використаних літературних джерел (215 найменувань).

У першому розділі автор проаналізував літературні дані стосовно хімії естерів 4-карбофункціоналізованих піразол-3-карбонових кислот. Розглянуто основні методи синтезу цього класу сполук та їх хімічні перетворення. Загалом, огляд побудований на правильно згрупованому значному фактичному матеріалі. Наведені дані вказують на актуальність подальших досліджень.

У другому, основному, розділі обговорюються результати експериментальних досліджень. Дисертантом вдосконалено відомий метод

синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот. Для цього було розроблено зручний препаративний спосіб отримання N-арилгідразонів піровиноградної кислоти та оптимізовано їх формілювання за допомогою реактива Вільсмейєра-Хаака.

Подальші дослідження дисертанта стосуються хімічних перетворень отриманих естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот. Розроблено екологічно привабливий метод отримання 1-арил-3,4-піразолдикарбонових кислот, який передбачає окислювальне омилення естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот лужним розчином пероксиду водню. Селективним фторуванням альдегідної групи за допомогою діетиламіносультрифлуориду з наступним гідролізом отримано 4-дифлуорметил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот.

Вперше описано синтез 3-гідроксиметил та 3-етоксикарбоніл-4-ізоціанатопіразолів та розкрито їх потенціал у способах одержання біоперспективних піразоло[3,4-*d*][1,3]оксазин-6(4*H*)-онів та піразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7[4*H*,6*H*]діонів. На основі етилових естерів 4-хлорметилпіразол-3-карбонових кислот одержані нові 4-меркаптометилпіразол-3-карбоніві кислоти, внутрішньомолекулярною циклоконденсацією яких синтезовані 2,4-дигідро-6*H*-тієно[3,4-*c*]-піразол-6-они. Знайдена тандемна реакція естерів 4-азидометилпіразол-3-карбонових кислот із ціаноацетоамідами, яка використана для конструювання раніше невідомої гетероциклічної системи піразоло[3,4-*e*][1,2,3]триазоло-[1,5-*a*] [1,3]діазепінів.

Третій розділ присвячений цілеспрямованому пошуку нових біологічно активних речовин. Автором описано методи отримання 5-[(1-арил-1*H*-піразол-4-іл)метилєн]-2-тіоксо-1,3-тіазолі-дин-4-онів і 4-{2-[(2-етокси-2-оксоетилідєн)-4-оксо-1,5-тіазолідин-2-ілідєн]-гідразоно}метил-1*H*-піразол-3-карбонових кислот та їх етилових естерів. Показано, що синтезовані сполуки викликають гіпоглікемічний дозозалежний ефект у мишей, який суттєво перевищує цукрознижувальну дію референтного препарату піоглітазону.

Інший напрямок досліджень дисертанта – пошук антимікробних субстанцій. Синтезовано ряд нових 4-піразоловмісних похідних 3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилату та 1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилату. Виявлено, що отримані сполуки характеризуються помірною протибактеріальною та протигрибковою активністю.

У четвертому розділі описано методики синтезів, характеристики сполук, які не зведені у таблиці та інші експериментальні дані. Загалом, варто відзначити, що дисертант у ході досліджень синтезувала досить багато нових сполук. Їх будова переконливо доведена спектральними методами.

Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в провідних українських та європейських фахових журналах. Вони були представлені науковій громадськості на різноманітних зібраннях з актуальних проблем органічної та фармацевтичної хімії.

Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.

Зауваження до роботи:

- Лікоподібність за критеріями Ліпінського є важливою характеристикою органічних сполук у дизайні нових лікарських засобів. Багато ж із досліджуваних речовин не відповідають цим параметрам. Тому дисертанту слід було б пояснити, чому саме такі сполуки були обрані для біологічних випробувань.
- У експериментах із дослідження антимікробної та протигрибкової активності доцільно було б використати препарати порівняння.
- У дисертації помилково обговорюється антимікробна активність сполук **62 ж** та **62 з** (стр. 127).
- У висновку 9 помилка. При взаємодії 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх етилових естерів із тіосемикарбазидом з подальшою циклоконденсацією утворених 4-піразолітіосемикарбазонів із діетилацетилендикарбоксилатом утворюються 4-{2-[(2-етокси-2-оксоетиліден)-4-оксо-1,5-тіазолідин-2-іліден]-гідразоно}метил-1H-

піразол-3-карбонові кислоти та їх етилові естери, а не 5-[(1-арил-1H-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они.

- При обговоренні практичного значення одержаних результатів (стр. 10) стверджується, що естери 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот є ефективними субстратами для конструювання сполук із вираженими протимікробними та гіпоглікемічними властивостями. В той же час у дисертаційній роботі для цих цілей використовували 4-формілпіразол-3-карбонові кислоти та їх естери.

Наведені зауваження не применшують наукового рівня роботи.

Вважаю, що дисертаційна робота Барус Маріанни Маринівни “Естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот у синтезі нових функціональних та конденсованих похідних піразолу” є завершеним науковим дослідженням, виконана на належному науковому рівні і відповідає вимогам до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент
доктор хімічних наук,
професор кафедри органічної хімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка



В.С. Матійчук

Підпис В.С. Матійчука засвідчую:
Вчений секретар
Львівського національного університету
імені Івана Франка, доцент

О.С. Грабовецька