

## ВІДГУК

офіційного опонента Лубенець Віри Ільківни  
на дисертаційну роботу Барус Маріанни Маринівни  
«Естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот у синтезі нових функціональних  
та конденсованих похідних піразолу»,  
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук  
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

### 1. Актуальність обраної теми

Хімія гетероциклічних сполук є однією із найперспективніших в сучасній органічній хімії. Серед гетероциклічних сполук знайдено багато фізіологічно активних речовин, які застосовуються у медицині, ветеринарії, сільському господарстві. У своїй більшості це заміщені п'яти- та шестичленні гетероцикли з одним або кількома атомами нітрогену та їхні конденсовані аналоги. Тому, напрям досліджень, обраний автором для дисертаційної роботи «Естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот у синтезі нових функціональних та конденсованих похідних піразолу», є одним із важливих завдань для сучасної органічної хімії.

Ці дослідження спрямовані на пошук та створення нових перспективних біологічно активних сполук методом хімічної модифікації фармакофорних структур. У руслі нових досліджень серед гетероциклічних нітрогеновмісних структур особлива роль належить також похідним піразолу, оскільки серед піразоловмісних сполук відомі ефективні анальгетики, антипіретики, нестероїдні протизапальні засоби (препарати «Целекоксиб», «Лозанолак»), селективні антагоністи аденозинового рецептора А<sub>3</sub>, антибіотик піразофурин, який характеризується також широким спектром протівірусної активності, протипухлинні субстанції, зокрема, для лікування лейкемії та лімфоми, а також запатентовано ряд пестицидів з піразольним циклом.

Дисертаційна робота Барус Маріанни Маринівни присвячена дослідженням, спрямованим на розроблення методів одержання 3,4-біфункціональних піразолів з метою одержання на їх основі нових конденсованих та гібридних структур.

Тематика даної роботи є незаперечно науково обґрунтованою та актуальною, оскільки сьогодні є практичний інтерес щодо ціленапрявленого формування фокусованих бібліотек нових нітрогеновмісних гетероциклічних сполук для біологічного скринінгу з метою виявлення серед них практично корисних субстанцій.

Крім того, безумовним підтвердженням актуальності проведених у дисертаційній роботі досліджень є її виконання у руслі наукової тематики кафедри медичної та фармацевтичної хімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», а також у рамках держбюджетних тем, які виконуються у цьому вузі.

## 2. Структура дисертаційної роботи та аналіз її змісту

Дисертаційна робота Барус М. М. складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел. Робота викладена на 172 сторінках, містить 57 таблиць та 2 рисунки і складається зі вступу, літературного огляду, трьох аналітично-експериментальних розділів, висновків та списку використаної літератури, яка включає 215 посилань. Літературний огляд під назвою «Естери 4-карбофункціоналізованих піразол-3-карбонових кислот» є змістовним науково-пошуковим розділом, в якому проаналізовано, узагальнено та систематизовано 78 оригінальних джерел в основному за останні роки, присвячених методам синтезу вказаних типів сполук. Загалом огляд дозволив сформулювати об'єктивну картину наукової проблеми по цільових об'єктах дослідження, яка вирішувалась в наступних розділах дисертації.

Ключовим в роботі є другий розділ, в якому викладені розроблені дисертанткою вдосконалений метод синтезу N-арилгідразонівпіровиноградної кислоти, естерів 4-формілпіразол-3-карбонової кислоти, новий підхід до одержання піразол-3,4-дикарбонових кислот, 4-дифлуорометилпіразол-3-карбонових кислот, 1-арил-4-гідрокси(хлоро)метилпіразол-3-карбонових кислот та їх естерів.

Синтетичний потенціал синтезованих дифункціональних похідних піразолу переконливо продемонстрований на прикладі їх застосування для конструювання похідних піразоло[4,3-*d*]піримідин-5,7-діонів, гетероциклічної системи тієно[3,4-*c*]піразолу, які є фармакологічно перспективними гетероциклічними сполуками. Дисертанткою застосовано синтетичний потенціал тандемної реакції деяких типів функціональних похідних піразолу з амідами ціанооцтової кислоти для одержання нових гетероконденсованих сполук. В ролі таких похідних були використані етилові естери 4-(азидометил)піразол-3-карбонових кислот і проведено вперше синтез гетероциклічної системи піразоло[3,4-*e*]1,2,3-триазоло[1,5-*a*]1,3-діазепіну. В роботі запропоновано ефективний синтетичний шлях, який передбачає використання простих перетворень етилових естерів 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот для синтезу серії піразолооксазінів а також уреїдопіразолів.

Третій розділ дисертації стосується спрямованого синтезу біоактивних 3,4-біфункціональних похідних піразолу, а саме нових ефективних сполук з вираженим гіпоглікемічним ефектом, які містять піразольний та роданіновий або гідразиніліден-1,3-тіазолідиновий фрагменти і можуть бути в подальшому використані для розробки нових високоефективних антидіабетичних лікарських засобів. Крім того, дисертанткою проведено синтез та дослідження протимікробної дії 4-піразоловмісних 3,4-дигідропіримідин-5-карбоксилатів та нових катіоногенних функціональних похідних піразолу у вигляді амонійних солей.

Четвертий розділ є експериментальною хімічною частиною, в якій наводяться детальні методики отримання та фізико-хімічні характеристики усіх ново синтезованих сполук.

Матеріали дисертації Барус М. М. у повному об'ємі викладені у науковій періодиці, опубліковано 19 праць, в тому числі 11 статей, з них 5 у фахових виданнях, 6 статей в іноземних виданнях, тезах 5 доповідей на наукових конференціях, отримано 1 патент України на винахід та 2 патенти України на корисну модель

За своїм змістом та отриманими результатами дисертація відповідає спеціальності 02.00.03 – органічна хімія. Автореферат та опубліковані праці в повній мірі охоплюють змістовну частину дисертаційної роботи.

### 3. Наукова новизна та практична цінність отриманих результатів

Отримані дисертанткою результати відповідають критеріям новизни в області хімії гетероциклічних сполук, а також нових перспективних біологічно активних речовин та засвідчують високий науковий рівень дисертаційної роботи.

Найвагоміші елементи наукової новизни дисертаційної роботи наступні:

- Розроблено новий підхід до синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот, що дозволяє розширити дані щодо їх використання в хімічних та біологічних дослідженнях;
- розроблено метод синтезу етилових естерів 4-(азидометил)піразол-3-карбонових кислот та вперше здійснена їхтандемна реакція із ціаноацетоамідами, яка використана для конструювання невідомої гетероциклічної системи піразоло[3,4-*e*]1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепінів;
- показано потенціал вперше синтезованих 3- та 4-ізоціанатопіразолів, функціоналізованих гідроксиметильною та стоксикарбонільною групами відповідно в одержанні 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;
- проілюстровано можливість використання етилових естерів 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонової кислоти як зручних субстратів у синтезі біоперспективних 1-алкіл(арил)-3-[4-(гідроксиметил)-1*H*-піразол-3-іл]сечовин, який реалізується через стадії *in situ* генерованих 4-гідроксиметил-3-ізоціанатопіразолів та піразолооксазинонів;
- вперше здійснено синтез нових гібридних структур із 1,3-тіазолідинового та піразольного циклів взаємодією 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та їх етилових естерів із тіосемикарбазидом та встановлено, що синтезовані 5-[(1-арил-1*H*-піразол-4-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они є перспективними цукрознижувальними субстанціями, дія яких суттєво перевищує цукрознижувальну дію референтного препарату піоглітазону.

Слід відзначити практичне спрямування роботи як у області органічного синтезу, так і у створенні біологічно активних субстанцій. Дисертантом розроблені препаративні методи синтезу естерів 4-формілпіразол-3-карбонових кислот та екологічно безпечний препаративно зручний спосіб синтезу етилових естерів 4-гідроксиметилпіразол-3-карбонових кислот, які є можуть бути використані як синтетичні блоки для створення комбінаторних бібліотек

піразоловмісних сполук з метою виявлення серед них перспективних біологічно активних субстанцій.

#### 4. Ступінь обґрунтованості наукових результатів та положень

Отримані автором результати та їх інтерпретація не викликають сумнівів. Основні результати роботи отримано шляхом використання методів органічного синтезу, сучасних фізико-хімічних та медико-біологічних методів дослідження цільових сполук. Синтетична частина дисертації, в якій представлені методи одержання та наведені докази будови нових сполук, надійно обґрунтована сучасними фізико-хімічними методами: ІЧ, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  спектроскопій та хроматомас-спектрометрії.

Матеріал, його трактування та пояснення основних положень висвітлені здобувачем належних чином. Пояснення шляхів перебігу досліджуваних реакцій та впливу різноманітних факторів на їх направленість обґрунтовані.

#### 5. Зауваження та загальна оцінка дисертаційної роботи.

Рецензована робота виконана на високому науковому рівні, оскільки позбавлена суттєвих помилок та принципових недоліків. Однак слід вказати на деякі неточності:

- У спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки 2.8в ідентифіковано сигнали 4-ох ароматичних протонів, але в цій структурі фактично наявні лише 3-и протони ароматичного кільця і один протон піразольного гетероциклу. Водночас у описі спектрів сполук 2.8в,г не вказано сигнали протонів  $\text{COOH}$ -групи, на відміну від подібних структур 2.8а та 2.8б.
- У описі ІЧ спектрів карбогідразидів 2.26а-д вказана лише одна смуга поглинання гідразидного фрагмента замість, очевидно, очікуваних трьох максимумів поглинання або уширеної смуги в області  $3400\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ .
- Оскільки біологічна активність є результатом біохімічних процесів, які відбуваються при сталому співвідношенні центрів блокування у біологічних об'єктах та біологічно активних сполук, коректним було б всі результати антимікробної дії представити у одних одиницях виміру, які враховують мольну інгібуючу концентрацію. А також бажано було б представити дані еталонних препаратів та/або референс-сполук, що більш наглядно проілюструвало отримані дисертантом результати.
- Некоректно подана інформація щодо антимікробної активності препаратів, оскільки представлена інформація для сполук із номерами, які не вказані у дисертаційній роботі (стор. 127).

Вказані зауваження практично не впливають на високу оцінку роботи в цілому, яка є прикладом науково обґрунтованого дослідження, що виконане у повній відповідності до поставлених цілей та задач.

Дисертаційна робота Барус Маріанни Маринівни «Естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот у синтезі нових функціональних та конденсованих похідних піразолу» є завершеним науковим дослідженням в межах поставлених цілей та задач, яке відзначається новизною та практичною

значимістю. В цілому матеріал роботи справляє позитивне враження та дозволяє зробити висновок, що за актуальністю теми, загальним обсягом, науковим та експериментальним рівнем виконання, новизною та достовірністю отриманих результатів, теоретичною вагомістю і практичною цінністю дисертаційна робота відповідає вимогам, які ставить ДАК МОН України до кандидатських дисертацій та відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» (постанова Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013р.), що висувуються до кандидатських дисертацій, а її автор Барус Маріанна Маринівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент  
доктор хімічних наук, професор  
кафедри технології біологічно  
активних сполук, фармації та біотехнології  
Національного університету  
"Львівська політехніка "

 В.І. Лубенець

Підпис д.х.н., проф. Лубенець В.І. засвідчую  
Вчений секретар Національного університету "Львівська політехніка "





Р.Б. Брилинський