67-72-03/1
20.01.17

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Мельник Оксани Ярославівни
«5-Алкенілфункціоналізовані 4-хлороімідазоли та їх похідні»,
подану на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Хімія гетероциклів є однією з найважливіших областей сучасної органічної хімії. Досить сказати, що з найбільш відомих і широко застосовуваних лікарських засобів природного і синтетичного походження понад 80% є гетероциклічними сполуками. Важливе місце серед них займають похідні імідазолу. Імідазольний фрагмент зараз розглядається як привілейована структура в медичній хімії. Похідні імідазолу, знайдені у природі, відзначаються широким спектром біологічної активності. Багато з них застосовуються як лікарські засоби. Тому розробка нових методів синтезу імідазоловмісних сполук з потенційною біологічною активністю на сьогодення є актуальною задачею.

Дисертація Мельник О. Я. виконана згідно плану науково-дослідних робіт кафедр хімії фармацевтичного факультету, медичної та біологічної хімії та мікробіології Івано-Франківського національного медичного університету „Вивчення біологічної активності природних і синтетичних гетероциклічних сполук, що містять піридиновий, імідазольний цикли та комплекси з біометалами” (№ державної реєстрації 01.12.U008505).

Дисертантом розроблено стратегію дизайну імідазоловмісних полігетероциклічних сполук на основі 5-форміл-4-хлороімідазолів. Показано, що вони у м’яких умовах реагують зі сполуками із активованою метильною групою, формуючи 5-алкенілфункціоналізовані 4-хлороімідазоли – перспективні будівельні блоки для синтезу потенційно біологічних активних сполук. Інший підхід – використання мультикомпонентних реакцій за участю 5-форміл-4-хлороімідазолів. Це дозволило дисертанту здійснити синтез нових ансамблів імідазоловмісних бігетероциклічних систем.

Практичним доробком дисертаційної роботи можна вважати посильний внесок у розвиток препаративної органічної хімії. Дисертантом розроблено зручні і прості методи одержання нових похідних імідазолу. Серед них знайдено низку сполук, що проявляють високу біологічну активність. Отримані результати створюють передумови для цілеспрямованого пошуку нових лікарських засобів.

Дисертація побудована традиційно для робіт з органічної хімії. Вона викладена на 157 сторінках тексту і складається із вступу, огляду літератури, трьох розділів з описом, обговоренням та інтерпретацією власних експериментальних досліджень, висновків та списку використаних літературних джерел (269 найменувань).

У першому розділі наведено літературні дані стосовно методів синтезу та хімічних властивостей відомих на даний момент алкенілімідазолів. Автором опрацьовано значний обсяг літературних даних. Огляд побудований на правильно згрупованому значному фактичному матеріалі. Наведені дані вказують на актуальність подальших досліджень.

У другому, основному розділі роботи обговорюються результати власних експериментальних досліджень. Автором вперше описано синтез ряду нових 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазолів. Показано, що вони реагують із тіолами, анілінами та 3-метил-2-піразолін-5-оном за схемою реакції Міхаеля із утворенням відповідно 5-(2-нітроетил-1-сульфаніл)-4-хлороімідазолів, N-арил-N-[2-нітроетил-1-(4-хлороімідазол-5-іл)]амінів та 5-метил-4-[2-нітроалкіл-1-(4-хлороімідазол-5-іл)]піразол-3-онів. 5-(2-Нітровініл) -4-хлороімідазоли досліджено в реакціях [2+3]-циклоприєднання із азометинілідами, генерованими із параформу та саркозину, а також L-проліну та ізатину. Розроблено метод синтезу 3-нітро-2-(4-хлоро-5-імідазоліл)хроменів, який ґрунтується на взаємодії 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазолів із саліциловим альдегідом.

Інший об'єктом досліджень Мельник О. Я. були 1-арил-3-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-пропен-1-они. Їх взаємодією із фенілгідразином або гідразингідратом синтезовані 3-арил-5-(імідазол-5-іл)-1-феніл(ацетил)піразоліни, із нітрометаном – (3,4-дигідропірол-3-іл)-4-хлороімідазоли, а із параформом та саркозином – [4-(4-хлороімідазол-5-іл)-3-піролідиніл]арилкетони.

Окремий напрямок дисертаційної роботи Мельник О. Я. стосується дизайну нових потенційно біоактивних сполук на основі 5-форміл-4-хлороімідазолів. Досліджено ряд мультикомпонентних реакцій за їх участю. Отримано нові сполуки, в яких імідазольний цикл поєднаний із піридиновим та хроменовим ядрами, які є перспективними для біологічних досліджень .

Третій розділ дисертації присвячений опису досліджень біологічної активності синтезованих 5-алкенілфункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів та похідних їх основі. Їх скринінг дозволив виявити ряд нових високоактивних сполук із антимікробною дією. Проаналізовано закономірності структура – активність в ряду досліджуваних сполук.

Автором також досліджено вплив синтезованих 5-імідазолілметилен- та 5-імідазолілметил-1,3-тіазолідинових сполук на концентрацію глюкози в крові лабораторних тварин. Показано, що вони здатні знижувати вміст глюкози більш ефективно, ніж референтний препарат піоглітазон.

Наведені дослідження дозволяють стверджувати про перспективність подальших поглиблених біологічних досліджень похідних, отриманих на основі 5-форміл-4-хлороімідазолів, з метою пошуку нових ефективних лікарських засобів.

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 даними та рентгеноструктурним аналізом. Отож, теоретичні висновки і практичні

рекомендації підтверджені обширними синтетичними дослідженнями і адекватно відображають одержані результати.

Матеріали дисертаційної роботи опубліковані у провідних фахових журналах. Вони були представлені науковій громадськості на різноманітних зібраннях з актуальних проблем органічної хімії. Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.

Зауваження до роботи:

- 5-Форміл-4-хлороімідазоли є ключовими реагентами в синтетичних схемах, що описані у дисертаційній роботі. Тому, на мою думку, слід було навести схему та методику їх синтезу.
- У дисертаційній роботі стверджується, що синтез сполук **2.6** здійснюється через утворення тіольних радикалів. Проте, при дії яких чинників вони генеруються, автором не обговорюється.
- Дисертантом синтезована велика кількість нових імідазоловмісних сполук. Проте тільки частина із них піддана біологічним випробовуванням. Автору слід було пояснити, за якими критеріями вони відбирались.
- При дослідженні протимікробної активності сполук **2.3 а**, **е**, **ж**, **з**, **ї**, **й**, **2.11 а**, **е**, **ж-і** та **2.28 а-ж** (таблиці 3.1 та 3.4) використано препарати порівняння. Натомість, у інших випадках (таблиці 3.2 та 3.3) контрольних дослідів не проводили. Чому?.
- У назвах сполук слід перераховувати назви замісників у алфавітному порядку. Дисертант у багатьох випадках цього правила не дотримується.
- У дисертації є ряд дрібних помилок та описок. Наприклад:

  у схемі на стор. 86 замісник позначається як R, а розшрифрований він як Ar; сполуку **2.30** (стор. 92) слід називати 1,3-тіазолідин-2,4-діоном, а не 1,3-тіазолідин-4-оном.

Однак наведені зауваження не применшують наукового рівня роботи.

Вважаю, що дисертаційна робота Мельник Оксани Ярославівни „5-Алкенілфункціоналізовані 4-хлороімідазоли та їх похідні" 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

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ * ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА * ЄКПО 02070987 *