

ВІДГУК

офіційного опонента доктора хімічних наук, професора Шемчука Леоніда Антоновича на дисертаційну роботу Чорноуса Віталія Олександровича на тему: «5-Карбофункціоналізовані 4-хлоро-1*H*-імідазоли: синтез, структурна модифікація та біологічні властивості», представлену на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

1. Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Дисертаційна робота Чорноуса Віталія Олександровича на тему: «5-Карбофункціоналізовані 4-хлоро-1*H*-імідазоли: синтез, структурна модифікація та біологічні властивості» присвячена актуальним проблемам сучасної органічної хімії – синтезу нових численних рядів моноядерних та багатоядерних гетероциклічних структур з залученням широкого кола органічних реакцій, в тому числі, багатокomпонентних реакцій, впровадженню нових реагентів для органічного синтезу, а також одержанню важкодоступних конденсованих гетероциклів та ансамблів гетероциклів з корисними фармакологічними властивостями. Рецензоване дослідження полягало у реалізації концепції дизайну поліфармакофорних молекул шляхом використання синтетичного потенціалу 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів із залученням усіх можливих точок рандомізації. Імідазольний фрагмент розглядається як привілейована структура в медичній хімії. Слід відмітити широку фармакологічну палітру похідних імідазолу, на основі яких розроблено та впроваджено в медичну практику такі лікарські засоби, як: Даклатасвир (для лікування гепатиту С), Азатиоприн (імуносупресивний препарат, що застосовується при трансплантації нирок), Циметидин (блокатор H₂-гістамінових рецепторів, який відкрив нову сторінку в лікуванні виразкової хвороби шлунку та за дослідження якого в 1988 р. Д. Блек отримав Нобелівську премію з медицини), Ондансетрон (протиблювотний засіб), Золедронат (засіб для лікування остеопорозу), Метімазол (антигиреоїдний засіб), широка група протигрибкових засобів (клотримазол, кетоконазол, тощо), Метронідазол (засіб з антипротозойною дією), Дибазол (спазмолітик), тощо. Значна кількість цих препаратів входить до переліку життєво необхідних лікарських засобів. Імідазольний цикл входить до складу важливих природних сполук (гістамін, гістидин, пурин). У контексті наведеного розробка нових методів синтезу імідазолвмісних сполук з

потенційною біологічною активністю на сьогодні актуальна як для теоретичної і синтетичної органічної хімії, так і для фармацевтичної науки.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ВДНЗУ БДМУ «Синтез функціоналізованих азолів як базових систем для спрямованого пошуку фармакологічно активних сполук», № державної реєстрації 0110U003080 (2010-2014 рр.) та «Молекулярний дизайн біоактивних систем на основі функціоналізованих азолів», № державної реєстрації 0115U002770 (2015-2019 рр.).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертаційній роботі. Достовірність представлених у роботі даних фізико-хімічних, біологічних досліджень та обґрунтованість висновків, зроблених на їх основі, не викликає сумнівів. Будова і склад всіх синтезованих сполук надійно підтверджена сучасними фізико-хімічними методами аналізу. Зокрема, індивідуальність отриманих сполук доведена методами ТШХ та хроматомас-спектрометрії, а склад – результатами елементного аналізу. Структура проміжних і цільових сполук підтверджена методами ІЧ-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопії, а для окремих речовин – РСА. Віртуальний скринінг сполук проведений з використанням програмного пакету "PASS-online" та "OSIRIS Property Explorer". Фармакологічна частина роботи проведена загальноприйнятими методами з використанням традиційних *in vitro* та *in vivo* моделей.

Вважаю, що наукові положення і висновки сформульовані автором ґрунтуються на одержаних результатах теоретичних і експериментальних досліджень та науково обґрунтовані.

3. Наукова новизна дисертаційних досліджень. Наукова новизна не викликає сумнівів. Хотів би відмітити декілька її принципових моментів:

- автором запропоновано препаративні методики синтезу базових 5-форміл-4-хлоро- та 5-форміл-2,4-дихлороімідазолів та досліджено їх взаємодію з широким колом N-, S-, P- та C-нуклеофілів, що дозволило отримати розмаїття (chemical diversity) цікавих в синтетичному та фармакологічному плані органічних сполук, зокрема розроблено нетривіальний підхід до синтезу раніше невідомих 2-аміноімідазолів та на їх основі – відповідних N-арилсечовин;
- один із сучасних підходів до створення сполук-кандидатів у фармацевтичні препарати – використання методів клік-хімії, які дозволяють з високим рівнем селективності та надійності швидко

отримувати великі групи біологічно активних речовин. Азид-алкінове циклоприєднання – одна із найбільш досліджених реакцій клік-хімії, яка отримала широке використання після відкриття каталізу її перебігу Купрумом (I) в 2002р. В роботі досліджено взаємодію азодиметилімідазолів із ацетиленами в купрокаталітичних умовах, що дозволило отримати ряд ансамблів гетероциклів, які поєднують у своїй структурі імідазольне та триазолове ядра, функціоналізовані альдегідною або карбоксильною групами.

- у ході дисертаційних досліджень автор використовує багатокомпонентні реакції, застосування яких – сучасний та ефективний метод для створення нових гетероциклічних систем. Так описана трикомпонентна конденсація 4-хлороімідазолів з ацетофенонами та етилціаноацетатом або з димедоном та малонітрилом, яка дозволила отримати нові ряди ансамблів гетероциклів – імідазоліпіридинкарбонітрили та імідазоліхроменкарбонітрили відповідно;
- автором вперше досліджено перетворення 5-галогенометилімідазолів у 5-амінометилзаміщені та ацетилсульфонілметилімідазоли, які в м'яких умовах зазнавали арилювання з утворенням невідомих раніше хлороімідазо[1,5-а]хіноксалінів та імідазо[5,1-с][1,4]бензотіазинів відповідно;
- широкий пласт досліджень присвячено реалізації синтетичного потенціалу 5-(2-нітровініл)імідазолів, зокрема дослідженню їх взаємодії з S-, C- та N-нуклеофілами. Показано, що у реакціях із S-нуклеофілами поряд з основним продуктом приєднання за Міхаелем, утворюються мінорні вінілсульфіди та зроблено припущення про можливий механізм даної взаємодії;
- один із досліджуваніших напрямків сучасної синтетичної органічної хімії – реакції 1,3-диполярного циклоприєднання. Серед розмаїття диполів азометилініди найчастіше вживаються у реакціях з ненасиченими диполярофілами при конструюванні похідних піролу. Серед питань теоретичного характеру, що потребують з'ясування при вивченні подібних доміно-реакцій, слід відзначити стереохімічні аспекти [2+3]-циклоприєднання та регіонаправленість формування пірольного кільця при використанні несиметричних диполярофілів. Взаємодією 4-хлор-5-(2-нітровініл)імідазолів з азометилінідом автором отримані 5-(4-нітропіролідін-3-іл)заміщені похідні, які поєднують у своїй

структурі імідазольне та піролідінове кільця сполучені простим зв'язком. Використання ізатину та L-проліну в даній взаємодії дозволило отримати спіропіролідин з 3,3'-оксіндольним остовом. Застосування РСА дозволило однозначно довести будову отриманих при цьому регіоізомерів;

- заслуговує на увагу синтез раніше невідомих 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфохлоридів, структура яких приховує в собі великий синтетичний потенціал і відкриває нові можливості для синтезу нових похідних імідазолу.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 12 патентами України.

4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Автор апробував ряд нових підходів до спрямованого синтезу біологічно активних сполук, що має теоретичне та практичне значення для сучасної органічної, фармацевтичної та медичної хімії. Розроблені препаративні методики синтезу широких рядів 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів, серед яких ідентифіковано високоактивні сполуки із вираженим рівнем протитуберкульозної, бактерицидної, гіпоглікемічної, антиоксидантної дії. Виявлено певні закономірності зв'язку «будова-дія».

5. Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 30 статей: 14 із них у наукових фахових виданнях України, 16 – у наукових періодичних виданнях інших держав, 27 тез доповідей на конференціях різного рівня, отримано 12 патентів України. Опубліковані матеріали у повному обсязі відображають результати досліджень та висновки, представлені у роботі.

6. Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота складається із вступу, 6 розділів (літературний огляд та 5 експериментальних розділів), висновків, списку літератури, що нараховує 518 джерел, робота ілюстрована 7 рисунками та 116 таблицями. Загальний обсяг дисертації складає 434 сторінки.

В огляді літератури (*розділ 1*) дисертантом висвітлено сучасні тенденції та досягнення науковців світу в галузі синтезу та дослідження реакційної здатності 5-формілімідазолів. Автором опрацьовано значний обсяг літературних даних. Огляд побудований на вдало підібраному значному

фактичному матеріалі. При цьому обґрунтовано вибір об'єктів, доцільність та актуальність запланованих досліджень.

У *другому розділі* описано синтез базових 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів. Автором розроблено препаративну методику одержання 2-незаміщених та 2-арил(хлоро)-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів шляхом взаємодії амідів *N*-заміщених гліцинів та гідантоїнів з реагентом Вільсмейєра-Хаака та запропоновано ймовірний механізм даної взаємодії.

Третій розділ присвячено хімічній модифікації 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів за положенням 5. Автором запропоновано препаративний метод отримання 5-гідрокси(галогено)метилімідазолів та на їх основі отримано нові ряди похідних функціоналізованих за положенням 5, такі як: третинні аміни, фосфонієві солі, 5-азидопохідні та на їх основі ряди 4-заміщені 1-(5-імідазоліл)метил-1,2,3-триазоли, 5-*R*-сульфанілпохідні та конденсовані системи (3-хлорімідазо[1,5-*a*]хіноксаліни, 3-хлоро-4*H*-імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазини). Отримано 5-карбонові кислоти та їх похідні, 5-ди(три)фторометильні похідні. 5-Форміл-4-хлоро-1*H*-імідазоли досліджено у взаємодії з *N*-нуклеофілами, що дозволило отримати відповідні гідразони, тіосемикарбазони та бігетероциклічні структури на їх основі. Взаємодією 5-формілімідазолів з метиленактивними сполуками отримані 5-алкенілфункціоналізовані похідні, а на їх основі – різноманітні бігетероциклічні сполуки.

Четвертий розділ присвячено *S*-функціоналізації 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів дією *S*-нуклеофілів.

У *п'ятому розділі* відображені результати досліджень біологічної активності синтезованих похідних, які дозволили виявити сполуки із вираженим рівнем протитуберкульозної, бактерицидної, гіпоглікемічної, антиоксидантної дії.

У *шостому розділі* наведено методики експериментальних досліджень та результати фізико-хімічних характеристик синтезованих сполук

Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Загальна оцінка роботи – *позитивна*. Поставлені автором мета та завдання дисертаційного дослідження виконані у повній мірі. Проте, хотілося б задати ряд дискусійних питань та вказати на недоліки дисертаційної роботи:

1. В роботі описано взаємодію азодиметилімідазолів **3.6** із ацетиленами в купрокаталітичних умовах (с. 102). Разом з тим відомо, що напрямок циклоприєднання залежить від природи каталізатора. Так використання купрумівового каталізатора веде до

утворення 1,4-дизаміщених, а рутенієвого – до 1,5-дизаміщених триазолів. Чи досліджувався вплив каталізатора на перебіг даної реакції?

2. Багатокомпонентні реакції – ефективний інструмент для синтезу нових гетероциклічних систем. В роботі описана трикомпонентна конденсація альдегідів 2.2, 2.7 з ацетофенонами та етилціаноацетатом (с. 192) або з димедоном та малононітрилом (с. 197), яка приводить до утворення двох рядів ансамблів гетероциклів (3.80 та 3.81 відповідно). Чи були спроби розширити кількість синтезованих рядів за двома змінними: метиленактивними нітрилами та енолнуклеофілами, що було б цікавим зважаючи на те, що автором отримані нові невідомі раніше сполуки?
3. Дисертантом досліджено реакцію нітровінілімідазолів 3.54 зі сполуками загальної формули R-SH (с. 152). При цьому спостерігається утворення двох типів сполук: нітросульфідів 3.56 та мінорних вінілсульфідів 3.57. Для пояснення утворення останніх пропонується радикальний механізм. Чи були спроби довести механізм? Чи розглядалося питання альтернативного механізму? Чи можливо змістити напрямок реакції у бік утворення вінілсульфідів 3.57? Чи досліджувалася можливість перетворення нітросульфідів 3.56 в вінілсульфіди 3.57 за умов реакції?
4. Пояснюючи утворення сульфокислот 4.29 автор пропонує механізм, що включає стадію гідролізу попередньо утворених сполук 4.28 (с. 241). Проте для кристалізації ймовірного продукту 4.28 використовується 70% спирт. Чи аналізували некристалізований продукт 4.28 для підтвердження його утворення. Такі дослідження цікаві ще й тому, що цільові сульфокислоти 4.29 в результаті прямого гідролізу сульфохлоридів 4.19 вдалося отримати з виходами лише до 40 %, а естери 4.28, в свою чергу, могли виявитися зручними синтонами в синтезі нових функціоналізованих похідних імідазолу.
5. На мою думку, доцільно було б не лише в дисертації, а й в тексті автореферату навести, які саме тест-культури мікроорганізмів використовувались при дослідженні протимікробної активності.
6. Частина результатів фізико-хімічних досліджень представлена у таблицях, а частина – у експериментальному розділі. Варто було б оформити їх однотипно.
7. Невдало використано термін "NH нуклеофіли" (стор. 56, 84, 131).

Але наведені зауваження не впливають на результати та науковий рівень роботи.

7. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Використана автором методологія дослідження може застосовуватись також і в синтезі інших рядів гетероциклічних сполук. Запропоновані дисертантом методи синтезу можуть мати практичне використання у наукових лабораторіях, які займаються питаннями теоретичної та прикладної хімії, а також пошуком біологічно-активних речовин.

8. Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.

Підсумовуючи сказане, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Черноуса Віталія Олександровича на тему: «5-Карбофункціоналізовані 4-хлоро-1*H*-імідазоли: синтез, структурна модифікація та біологічні властивості» – закінчена науково-дослідна робота і за своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам пунктів 9, 10, 12 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, зі змінами №656 від 19.08.2015, №1159 від 30.12.2015, №567 від 27.07.2016 та вимогам Міністерства освіти і науки України до докторських дисертацій, а її автор – Черноус Віталій Олександрович заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03. – органічна хімія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри органічної хімії

Національного фармацевтичного університету

доктор хімічних наук, професор

Л.А.Шемчук



“Підпис Л.А. Шемчука підтверджую”

Заступник ректора з питань кадрової роботи

З.Ф.Подстрелова