

**ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА НА ДИСЕРТАЦІЙНУ РОБОТУ
В.О. ЧОРНОУСА НА ТЕМУ «5-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ 4-ХЛОРО-1H-
ІМІДАЗОЛИ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ ТА БІОЛОГІЧНІ
ВЛАСТИВОСТІ», ПРЕДСТАВЛЕНУ НА ЗДОБУТТЯ НАУКОВОГО СТУПЕНЯ
ДОКТОРА ХІМІЧНИХ НАУК ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ 02.00.03 – ОРГАНІЧНА ХІМІЯ**

Відомо, що імідазольний цикл широко представлений як складова частина природних біомолекул, а також як фрагмент багатьох синтетичних сполук, в тому числі потенційно біоактивних речовин і деяких лікарських субстанцій. Серед них заміщені 4-хлоро-1H-імідазоли привертають до себе увагу як структурні аналоги лозартану – непептидного блокатора рецепторів олігопептидного гормону ангіотензину 2. Однак, незважаючи на значний обсяг вже відомих з літератури даних, багато питань, особливо в частині методології синтезу подібних сполук та їх подальшої модифікації, залишалися поза увагою. Виходячи з цього, автором цієї роботи у свій час було розпочато цілеспрямоване і розгорнуте дослідження 4-хлоро-1H-імідазолів, що в підсумку викладено у представленій дисертації на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук. Немає сумніву, що розроблення нових синтетичних підходів та вивчення хімічних властивостей 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1H-імідазолів є актуальним для розвитку цього перспективного напрямку в області органічної хімії. Актуальність обраної теми пов'язана також з можливостями розширення спектру потенційно біоактивних похідних на основі цих сполук. Виконані дослідження були частиною планових науково-дослідних робіт кафедри медичної та фармацевтичної хімії ВДНЗУ БДМУ „Синтез функціоналізованих азолів як базових систем для спрямованого пошуку фармакологічно активних сполук” та «Молекулярний дизайн біоактивних систем на основі функціоналізованих азолів».

Мета дисертаційної роботи В.О. Чорноуса, яка полягала у формуванні методології синтезу нових 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1H-імідазолів та їх подальшій модифікації, була підпорядкована вирішенню завдань на шляху від синтезу вихідних реагентів до їх спрямованої функціоналізації в різних положеннях імідазольного циклу та проведення первинних тестувань біоактивності отриманих цільових продуктів. У відповідності до основної ідеї та сформульованих завдань автором викладено результати досліджень; при цьому робота видається добре продуманою і спланованою.

Всі наукові положення, що обговорюються в дисертаційній роботі В.О. Чорноуса, є обґрунтованими. Вони стосуються як нової методології синтезу та напрямів конструювання потенційно біоактивних структур, так і результатів аналізу зв'язку між структурою синтезованих сполук та активністю, яку вони виявляють. В дисертації подано огляд

літератури, присвячений хімії 5-формілімідазолів (розділ 1), що висвітлює способи їх отримання і описані перетворення. Результати експериментальних досліджень та їх обговорення стосуються синтезу базових 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів (розділ 2), структурної модифікації положення 5 4-хлороімідазолів і синтезу хемотипів 4-хлоро-5-карбофункціоналізованих імідазолів (розділ 3), синтезу 4-*S*-функціоналізованих 5-формілімідазолів та їх похідних (розділ 4). У розділі 5 подано результати вивчення біологічної активності нових синтезованих 5-карбофункціоналізованих імідазолів. Завершує виклад експериментальна частина (розділ 6) та висновки. Незважаючи на велику кількість експериментального матеріалу, автором систематизовано виклад і надано беззаперечні докази щодо структур синтезованих сполук та перебігу реакцій, які досліджувались. Цей матеріал розміщено як у розділах 2-4, так і в експериментальній частині (розділ 6). Всі отримані результати є достовірними. В експериментах застосовано сучасні методи органічного синтезу, а для підтвердження структури синтезованих сполук використано дані елементного аналізу, а також фізико-хімічні методи (ІЧ-, ¹H- і ¹³C-спектроскопію ЯМР, хромато-мас-спектрометрію, а для окремих речовин – рентгеноструктурний аналіз). Дослідження біоактивності нових органічних сполук проведено з використанням відповідних загальноприйнятих експериментальних методик, а отримані при цьому результати є достатніми для обґрунтування автором положень і висновків, що надані в дисертації.

Дисертаційне дослідження В.О. Черноуса є новим і оригінальним. Аналіз наявної наукової інформації демонструє пріоритетність автора у цьому напрямі досліджень органічної хімії. Дисертантом вперше створено препаративно зручні методи синтезу 2-незаміщених, 2-арил та 2-хлоро-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів взаємодією відповідних гліцинамідів та імідазолідин-2,4-діонів з реагентом Вільсмейєра-Хаака. Введення в положення 2 імідазольного циклу 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів *N*-, *O*- та *S*- нуклеофільних реагентів забезпечили препаративний синтез 2-функціоналізованих 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів. За допомогою окиснювального бромовання 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів отримано зручні для подальшої модифікації бромангідриди 2-бromo-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот. Із 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот у двостадійному процесі отримано 2-уреїдо-4-хлоро-1*H*-імідазоли. Здійснено синтез реакційно здатних 4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазолів – базових субстратів для отримання 5-метилфункціоналізованих сполук і на їх основі нових конденсованих гетероциклів – імідазо[1,5-*a*]хіноксалінів та імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазинів. Розроблено методи синтезу нових типів 4-хлороімідазолів з фторометильним, дифторометильним та трифторометильним фрагментом у положенні 5 імідазольного ядра. Запропоновано загальний метод 5-алкенілфункціоналізації 4-хлоро-1*H*-імідазолів і на основі цього розроблено синтетичні підходи до гібридних

структур із 4-хлоро-1*H*-імідазольним та піролідиновим, індоліпіролізиновим, пірольним, хроменовим, піридиновим та хроменопірольним і хроменотриазольним циклами. Нуклеофільне заміщення атома хлору в 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолах при дії HS- нуклеофілів забезпечило синтез відповідних (5-формілімідазол-4-іл)тіоалканкарбонових кислот. На основі нових біелектрофільних систем – 5-формілімідазол-4-сульфохлоридів – синтезовано похідні невідомої раніше гетероциклічної системи 2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин-1,1-діоксиду. Всі авторські формулювання щодо наукової новизни одержаних результатів є об'єктивними.

Практичне значення дисертаційної роботи В.О. Черноуса полягає в розробці зручних препаративних методик для отримання різних 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів як базових структур для подальшого синтезу. При цьому інтерес до дисертації значно підсилюється дослідженнями автора, присвяченими вивченню біоактивності деяких із груп синтезованих сполук. В.О. Черноус обрав цікаву стратегію таких досліджень, структурно поєднуючи імідазольний скафолд селективного блокатора рецепторів ангіотензину 2 (лозартану) з фрагментами інших біоактивних сполук, зокрема, ізонікотинової кислоти або тіазолідин-2,4-діону. В результаті цього серед таких та деяких інших сполук було знайдено речовини, що виявляють протитуберкульозну, гіпоглікемічну, антиоксидантну та антимикотичну активність. Це забезпечує можливості щодо подальших конкретних шляхів використання результатів цього дослідження.

Принципових зауважень щодо дисертаційної роботи В.О. Черноуса немає. Дисертація добре оформлена, проілюстрована необхідними схемами і таблицями. При цьому можна зазначити наступне. У розділі 3 дисертації йдеться про виявлене автором явище загальмованого обертання навколо зв'язку $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{N}$ в сполуках **3.62 в,г**, яке було було досліджено методом ЯМР ^1H -спектроскопії і охарактеризовано значеннями ентальпії і ентропії активації для прямого і зворотного процесу з урахуванням рівноваги між двома конформерами. Очевидно, варто було б викласти в тексті або послатися на застосовані для цих розрахунків підходи. У розділі 5, присвяченому антиоксидантній активності 5-карбофункціоналізованих імідазолів нічого не сказано про токсичність сполук, активність яких перевищувала дію тіотриазоліну (в інших прикладах токсичність обговорюється). В частині щодо гіпоглікемічної дії сполук варто було б порівняти активність похідних 2,4-тіазолідиндіонів і роданіну, формули яких наведено. Слід також зауважити, що в тексті автореферату іноді бракує інформації про природу замісників під формулами. Можливо, в деяких випадках була б корисною інформація про виходи продуктів реакцій. Ряд невдалих висловів та незначних помилок у тексті зустрічаються на стор. 5, 11, 37, 41, 60, 66, 83, 107,

162, 187, 212, 219, 296, 310. Однак, ці зауваження не є суттєвими. Вони не мають загального характеру і жодною мірою не впливають на високу позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Загалом, в результаті дисертаційного дослідження В.О. Черноуса отримано нові науково обґрунтовані результати в області органічної хімії, що стосуються методології синтезу різноманітних типів 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів та їх структурної модифікації, що забезпечило можливість конструювання нових органічних сполук, які виявляють біологічну активність. Дисертаційна робота є цілеспрямованим фундаментальним дослідженням і має завершений характер. Вона має чітко сформульовану наукову мету і вміщує детальні результати та їх обговорення у відповідності до поставлених завдань. Дисертація вміщує значний за обсягом і значимий за змістом науковий матеріал. Основні результати дисертації опубліковано в 43 статтях у фахових журналах, тезах 27 доповідей на конференціях та оформлено в 12 патентах. Наукові публікації повністю відображають зміст представленої роботи. Головні положення дисертації і автореферату ідентичні. Висновки дисертаційної роботи виважені і повністю узагальнюють досягнення роботи.

Підсумовуючи викладене вище, можна зробити висновок, що дисертація В.О. Черноуса є завершеною роботою, в якій отримано нові науково обґрунтовані результати в області органічної хімії, що в сукупності вирішують важливу наукову проблему, пов'язану з хімією імідазолу і є значним досягненням для подальшого розвитку цього напрямку. Беручи до уваги актуальність обраної теми, достовірність, новизну і практичне значення отриманих результатів, а також обґрунтованість сформульованих наукових положень і висновків, вважаю, що дисертаційною роботою „5-Карбофункціоналізовані 4-хлоро-1*H*-імідазоли: синтез, структурна модифікація та біологічні властивості ” повністю відповідає вимогам пунктів 9, 10, 12 Кабінету міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., зі змінами № 656 від 19.08. 2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016, а також відповідає вимогам Міністерства освіти і науки України до докторських дисертацій, а її автор – Віталій Олександрович Черноус – заслуговує на присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент –

чл.-кор. НАН України,

доктор хімічних наук, професор,

директор Інституту біоорганічної

хімії та нафтохімії НАН України



А.І. Вовк