

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію **Чорноуса Віталія Олександровича**  
*«5-Карбофункціоналізовані 4-хлоро-1H-імідазоли: синтез, структурна модифікація та біологічні властивості»*, подану на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

*Актуальність роботи.* Гетероциклічні системи є найпоширенішими скафолдами, які використовують для створення нових лікарських препаратів. Їх модифікація біологічно активними фрагментами дозволяє отримати нові класи сполук, які прогнозовано виявляють фізіологічну дію. В ряду п'ятичленних азотовмісних гетероциклів особливу увагу привертають похідні імідазолу, які широко представлені в ряду як природних фізіологічно активних сполук, так і багатьох синтетичних лікарських засобів. Тут важливу роль відіграє висока біодоступність похідних імідазолу та їхня поширеність у живих організмах. Крім того імідазольний цикл добре поєднується із середовищем біологічних рідин у живих організмах. Тому у дослідженнях з медичної хімії та розробці нових препаратів похідні імідазолу є важливим класом сполук, а пошук нових синтетичних підходів до їхнього синтезу є актуальним завданням хіміків-органіків. Одним із важливих етапів повноцінного дослідження всіх аспектів біоактивності цього класу сполук є наявність в арсеналі дослідників надійних методів конструювання функціоналізованих імідазолів та модифікація імідазольного ядра фармакофорними фрагментами. У цьому напрямі і виконана дисертаційна робота Чорноуса В.О., яка відкриває новий напрямок синтезу 5-карбофункціоналізованих 4-хлороімідазолів та їхніх похідних як перспективних біоактивних систем.

Робота виконувалась у руслі науково-дослідних тем кафедри медичної та фармацевтичної хімії Буковинського державного медичного університету.

*Наукова новизна.* У дисертаційній роботі запропоновано нове вирішення наукового завдання, яке полягає у розробці ефективних підходів до синтезу 2-

незаміщених, 2-арил та 2-хлоро-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів взаємодією *N*-алкіл(арил)гліцинамідів, *N*-ароїл-*N*-алкіл(арил)гліцинамідів та імідазолідин-2,4-діонів із реагентом Вільсмайєра-Хаака. Вперше з'ясовані закономірності введення у положення 2 імідазольного циклу 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів *N*-, *O*- та *S*- нуклеофільних реагентів, які лягли в основу препаративного синтезу відповідних 2-функціоналізованих 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів. Виявлена реакція спонтанного декарбоксілювання 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот до 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазолів. Розроблено оригінальний підхід до побудови нових імідазо[1,5-*a*]хіноксалінів та імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазинів за рахунок внутрішньомолекулярного *N*(*S*)-арилування 1-(2-галогеноарил)-4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазолів. На основі 5-алкенілзаміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів створено синтетичні підходи до низки біоактивних гібридних структур із 4-хлоро-1*H*-імідазольним та піролідиним, індоліпіролізиновим, пірольним, хроменовим, піридиним та хроменопірольним і хроменотриазольним циклами. На основі 4-сульфанілбензилімідазол-5-карбальдегідів синтезовані нові біелектрофільні системи – 5-формілімідазол-4-сульfoxлориди, які використані для одержання похідних невідомої раніше гетероциклічної системи – 2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин-1,1-діоксиду.

*Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків, їх достовірність.* Аналіз матеріалів дисертаційної роботи показує, що дослідження виконані на належному науковому рівні з використанням сучасних методів органічного синтезу та фізичних методів дослідження хімічних сполук, включаючи рентгеноструктурний аналіз, ІЧ- та ЯМР-спектроскопію, мас-спектрометрію, хроматографію, елементний аналіз. Віртуальний скринінг сполук проводився з використанням програмного пакету "PASS-online" та "OSIRIS Property Explorer". Визначення протитуберкульозної антимікробної, антиоксидантної та гіпоглікемічної активності сполук проводили з використанням загальноприйнятих методик. Усі наукові положення і висновки,

сформульовані в дисертації, базуються на експериментальних дослідженнях, доказі будови нових сполук, логічно витікають з отриманих результатів і є достовірними.

*Практичне значення* дисертаційної роботи полягає, передусім, у створенні ефективного підходу до 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів як ключових структур у синтезі нових типів біологічно активних речовин. Зокрема, в ряду 5-трифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів, тіосемикарбазонів та ізонікотиноїлгідразонів 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів знайдені сполуки із протитуберкульозною активністю, яка в 4 рази перевищує дію препарату "Ізоніазид". Показано, що (5-формілімідазол-4-іл)тіооцтові кислоти та їх структурно модифіковані похідні в експериментах *in vitro* проявляють високу антиоксидантну активність. Знайдено сполуки, які активно пригнічують процеси вільнорадикального окиснення та відновлюють функціонування антиоксидантного захисту у щурів за умов токсичного гепатиту. Виявлена бактерицидна дія 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-, 5-ароїлвінілімідазолів та синтезованих на їх основі похідних піролу та хромену, а також виражені гіпоглікемічні властивості 5-(4-хлоро-1*H*-імідазоліл)метилен-1,3-тіазолідин-2,4-діонів і продуктів їх екзоциклічного відновлення.

*Структура і обсяг роботи.* Дисертація побудована класично і містить вступ, 6 розділів, висновки, список літератури, що нараховує 518 джерел, 116 таблиць та 7 рисунків. Загальний обсяг дисертації складає 434 сторінки. У першому розділі автор узагальнив та систематизував наявні літературні дані, що стосуються методів одержання та хімічних властивостей 5-формілімідазолів, як найбільш перспективних об'єктів для карбофункціоналізації положення 5 імідазольного ядра. У другому розділі розглядається методологія синтезу 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів. Запропоновані Черноусом В.О. підходи до базових систем є оригінальними і забезпечують отримання перспективних об'єктів для подальших перетворень.

У третьому та четвертому розділах описані синтез та структурна модифікація 5-

карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів. Ефективно використовуючи хімічний потенціал базових структур та широкий арсенал синтетичних методів, автор здійснив синтез великої кількості невідомих раніше похідних імідазолу і значно збагатив хімічне різноманіття цього класу сполук.

У п'ятому розділі представлено результати дослідження біологічної активності синтезованих сполук. В результаті спрямованої модифікації імідазольного ядра, автор синтезував оригінальні імідазоловмісні системи з широким спектром біологічної активності. Заслужують на увагу невідомі раніше трифлуорометилімідазоли, які показали високу протитуберкульозну активність і можуть бути відмічені як новий клас таких препаратів.

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

*Повнота опублікування* результатів дисертації у наукових фахових виданнях. Основні положення дисертаційної роботи достатньо ґрунтовно висвітлено у 14 статтях у наукових фахових виданнях України, 16 статтях у наукових періодичних виданнях інших держав, 12 патентах України, та тезах 27 доповідей на конференціях. Автореферат за змістом відповідає дисертації та відображає суть роботи. Матеріал у дисертаційній роботі викладено чітко і зрозуміло.

#### *Зауваження.*

- Чи дійсно хізміщення протону 6-Н сполук 3.51 (стор. 145) мали б суттєво відрізнятися від значення  $\delta$  альтернативної структури – регіоізомеру 3.52?
- Мабуть на реакційну здатність амінів при взаємодії з нітровінілімідазолами впливає нуклеофільність амінів, а не основність. (стор 152). У кількох місцях невдало використано термін "NH нуклеофіли" (стор. 56, 84, 131).
- Дещо неочікувано було, починаючи зі сполук 3.4, дивитися їхні описи в експериментальній частині. Бо до того фізико-хімічні, аналітичні і спектральні характеристики сполук зводились у таблиці. Варто було оформити описи сполук однотипно.



- Для сполуки 2.11 не обов'язково було наводити в основному тексті подробиці дані рентгеноструктурного аналізу, що стосуються геометричних параметрів.
- Матеріал дисертаційної роботи викладено у 6 розділах. Можливо варто б дещо інакше згрупувати його і певну частину винести у додатки.
- На стор. 91 (сполука 2.17в) не вказано КССВ  $^3J_{CF}$ . Квартет у спектрах ЯМР краще позначати “к” замість “кв”.
- В авторефераті наведено узагальнені схеми перетворень і це добре. Але під деякими схемами бракує інформації про типи замісників. Крім того буквенні позначки в номерах сполук допомогали б орієнтуватися у їхній кількості.
- Описок і дрібних помилок у роботі небагато. Зокрема, на схемі стор. 147 плутанина із позначеннями замісників R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>. Те ж – на стор. 126.

Ці зауваження не мають принципового характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Вважаю, що за актуальністю та новизною одержаних результатів, їх практичним значенням дисертаційна робота «5-Карбофункціоналізовані 4-хлоро-1*H*-імідазоли: синтез, структурна модифікація та біологічні властивості» відповідає вимогам до докторських дисертацій, визначених «Порядком присудження наукових ступенів», а її автор, Черноус Віталій Олександрович заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

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

Підпис М.Д. Обушака засвідчую:  
Вчений секретар  
Львівського національного університету  
імені Івана Франка, доцент



О.С. Грабовецька