

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.

Дисертаційна робота Мельник О.Я. присвячена створенню ефективних методів синтезу 5-алкенілфункціоналізованих 4-хлороімідазолів та їх похідних, дослідженню їх структури, фізичних і хімічних властивостей та біологічної активності.

Різноманітні сполуки, що містять фрагмент імідазолу (азоміцин, метронідазол, біфоназол, клотримазол) знайшли широке використання у фармації як біологічно активні речовини з різноманітним спектром дії. Імідазольний цикл також міститься у ряді важливих природних сполук (парабановій кислоті, гістидині, гістаміні).

Саме тому створення ефективних методів одержання нових типів функціонально заміщених імідазолів як платформ для синтезу нових ефективних біологічно активних препаратів, є *актуальною науковою проблемою*.

Дисертаційна робота Мельник О.Я. виконана у руслі наукової тематики, що розвиваються у ДВНЗ Івано-Франківський національний медичний університет на кафедрах хімічного та медико-біологічного профілю. Зокрема, вона є складовою теми „Вивчення біологічної активності природних і синтетичних гетероциклічних сполук, що містять піридиновий, імідазольний цикли та комплекси з біометалами” (№ державної реєстрації 01.12.U008505).

Робота Мельник О.Я. відзначається *безсумнівною науковою новизною*. Дисертантом запропоновано методологію одержання 5-алкенілфункціоналізованих 4-хлороімідазолів та досліджено їх реакції за участю екзоциклічної алкенільної групи, що дозволило синтезувати низку нових типів похідних імідазолу. Встановлено регіохімічні особливості цих перетворень, досліджено структурні особливості продуктів реакції та їх біологічні властивості.

Найважливішими досягненнями дисертанта, що складають наукову новизну роботи, є наступне.

Досліджено конденсацію 5-форміл-4-хлороімідазолів із нітроалканами та ацетофенонами і показано, що ця реакція є зручним методом одержання нових 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлороімідазолів та 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів відповідно. Показано, що ці сполуки здатні легко приєднувати С-, S- та N-нуклеофіли до ендоциклічного електронодефіцитного зв'язку С=C, що робить їх перспективними попередниками для подальшого синтезу нових імідазоловмісних моно- та бігетероциклічних систем.

Проведено реакцію 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазолів із саліциловим альдегідом, у результаті якої синтезовано невідомі раніше 2-(4-хлороімідазол-5-іл)-3-нітрохромени.

Досліджено реакцію [2+3]-циклоприєднання 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлороімідазолів, 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів та 2-(4-хлороімідазол-5-іл)-3-нітрохроменів із нестабілізованими азометинілідами. Показано, що вона відбувається з високою регіоселективністю і дозволяє формувати молекули, що містять декілька гетероциклів різної природи. З використанням методів квантової хімії пояснено такі особливості реакції.

Продемонстровано, що кетовінільний фрагмент 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів може бути вдало використаний для створення нового пірольного циклу. В умовах реакції Генрі вони реагують із нітрометаном з утворенням 1-арил-3-(імідазол-5-іл)-4-нітробутанонів, відновлювальною конденсацією яких цинком в оцтовій кислоті отримані похідні (3,4-дигідро-2*H*-пірол-3-іл)-4-хлороімідазолів.

Здійснено регіоселективні трикомпонентні циклізації заміщених 5-форміл-4-хлороімідазолів із ціанооцтовим естером та ацетофеноном, а також малонітрилом та димедоном. Показано, що у результаті цих реакцій утворюються 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрили та 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-амінохроменокarbonітрили, а проміжними продуктами процесу є відповідні 5-алкенілфункціоналізовані імідазоли.

Проведено біологічний скринінг синтезованих сполук і серед них виявлено речовини з високою бактерицидною активністю та гіпоглікемічним ефектом.

Практичне значення дисертаційної роботи Мельник О.Я. полягає у створенні препаративно зручних синтетичних підходів до одержання раніше невідомих 5-алкенілфункціоналізованих 4-хлороімідазолів та їх різноманітних похідних, як структур, перспективних для хімічних та біомедичних досліджень. Розроблені методи одержання синтетично важливих (4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)оцтових кислот та фармакологічно значимих 5-(4-хлороімідазол-5-іл)метилен-1,3-тіазолідин-2,4-діонів придатні для масштабування. Методами біоскринінгу виявлена виражена бактерицидна дія 4-хлоро-5-(2-нітровініл)- та 5-аройлвінілімідазолів, синтезованих на їх базі похідних піридину та хромену, а також гіпоглікемічна активність гібридних імідазоліл-тіазолідинових структур.

Основні результати дисертаційної роботи Мельник О.Я. опубліковані у 15 наукових працях: з них 10 статей (3 - у зарубіжних виданнях, 7 – у виданнях з переліку фахових видань України) та 5 тез наукових конференцій, на розробки отримано 2 патенти України. Основні результати роботи доповідались на державних і міжнародних наукових конференціях.

Дисертаційна робота Мельник О.Я. складається із вступу, 4 розділів, висновків, списку літератури (269 найменувань). Загальний обсяг дисертації складає 157 сторінок

Вступ містить всі необхідні складові частини і повністю відповідає існуючим вимогам.

У першому розділі дисертації (літературний огляд) критично проаналізовано літературні дані, що стосуються основних методів одержання алкенілзаміщених імідазолів, та розглянуто їхні хімічні властивості. У огляді літератури, який охоплює період з 1953 до 2015 р і містить 88 цитувань наукових статей та патентів, особливу увагу приділено висвітленню останніх досягнень цій галузі. На підставі огляду літератури зроблено висновок про значний синтетичний потенціал алкенілзаміщених імідазолів із різноманітними функціональними групами у імідазольному циклі і обґрунтовано основний напрямок досліджень – синтез та вивчення властивостей невідомих поліфункціональних імідазолів, які містять у циклі атоми хлору та активовані алкенільні фрагменти.

У другому розділі обговорюються результати власних експериментальних досліджень дисертанта, метою яких було розроблення методів синтезу 4-хлоро-5-алкенілфункціоналізованих імідазолів та вивчення їх хімічних перетворень і особливостей будови.

Описано взаємодію N-заміщених похідних 5-форміл-4-хлороімідазолу із нітроалканами і показано, що у результаті цієї реакції у м'яких умовах за каталізу амоній ацетатом з високим виходом утворюються транс-ізомери відповідних 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів.

Встановлено, що одержані β -нітровінільні похідні імідазолів здатні реагувати з S-, N- та C-нуклеофілами. Реакція з тіолами відбувається за двома напрямками з утворенням продуктів приєднання за Міхаелем та заміщенням нітрогрупи. Запропоновано ймовірні хімізми цих реакцій. Також показано, що із N-нуклеофілів до одержаних (2-нітровініл)імідазолів здатні приєднуватись тільки високонуклеофільні аренаміни та азиди. При використанні останнього реагента утворюються імідазольні похідні 1,2,3-триазолу. Запропоновано ймовірний механізм цієї реакції.

Проведено реакцію β -нітровінільних похідних імідазолів з таким метиленактивним реагентом, як 3-метил-2-піразолін-5-он. На основі аналізу даних спектрів ^1H ЯМР встановлено, що у випадку використання у реакції 1-(орто-арилзаміщених) імідазолів утворюються діастереоізомерні пари адукту Міхаеля. Причиною цього є загальмоване обертання навколо зв'язку $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$. Тому цей ефект відсутній при використанні похідних імідазолу, які містять *пара*- та *мета*-заміщені аренові фрагменти.

Значну увагу приділено дослідженню реакцій [2+3]-циклоприєднання азометинілідів до β -нітровінілімідазолів. Показано, що будова субстрату практично не впливає на перебіг цієї реакції. Використання у ній азометиніліду, генерованого із ізатину та проліну, приводить до одержання двох регіоізомерів у співвідношенні $\sim 1:20$. Для визначення їх просторової будови успішно використано метод рентгеноструктурного аналізу, що дозволило однозначно встановити будову мажорного продукту. Для пояснення високої регіо- та стереоселективності реакції виконані квантово-хімічні розрахунки.

За реакцією окса-Міхаеля-Генрі нітровінілімідазолів із саліциловим альдегідом синтезовано ряд імідазолілінітрохроменів, які містять фармакофорні фрагменти різної природи. У цьому випадку, при наявності об'ємного *орто*-замісника у арильному фрагменті імідазолу, автор спостерігає утворення атропоізомерів.

З метою пошуку нових антагоністів 5-HT_{2c} рецепторів та рецепторів допаміну D₃ досліджено реакції одержаних 2-імідазоліл-3-нітрохроменів з азометинілідом та натрій азидом. Автором показано, що у результаті цих реакцій утворюються відповідно піролідинанельовані нітрохромени та 4-імідазоліл-1,4-дигідрохромено[4,3-*d*][1,2,3]триазоли.

Дисертантом проведено синтез 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів - гетероциклічних аналогів халконів, які проявляють протиконвульсійну, цитотоксичну та протимікробну дію. Досліджено реакції одержаних сполук з фенілгідразинном, гідразингідратом, нітрометаном та N-метилазометинілідом, генерованим *in situ* з саркозину та параформу. Реакції одержаних сполук з гідразинами дозволяють формувати піразоліновий цикл, а взаємодія з азометинілідом – одержувати імідазоловмісні піролідиніларилкетони.

Значна частина роботи присвячена дизайну нових біологічно активних сполук на основі 4-хлоро-5-формілімідазолів. Для цього використано трикомпонентні реакції конденсації 4-хлоро-5-формілімідазолів з метиленактивними сполуками: ціанооцтовим естером та заміщеними ацетофенонами, а також малонітрилом та димедоном. Запропоновано обґрунтований хімізм цих реакцій, який, у першому випадку, включає первинну конденсацію карбальдегіду з ціанооцтовим естером і наступну циклізацію при взаємодії інтермедіату з ацетофеноном. У іншій реакції первинним актом взаємодії є утворення диціаноетенільних продуктів Кньовенагеля.

Одержано ряд нових похідних імідазолів, які містять тiazолідиновий цикл. Для їх синтезу запропоновано препаративно зручну схему, яка полягає у проведенні конденсації доступних 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів із 1,3-тіазолідин-4-оном. Показано, що при гідрування продукту конденсації магнієм у метанолі відновлюється тільки екзоциклічний зв'язок C=C.

Розроблено препаративно зручний метод синтезу (4-хлоро-1*H*-імідазоліл-5-іл)оцтових кислот реакцією 5-форміл-4-хлороімідазолів з (метилсульфініл)-(метилтіо)метаном. Такі сполуки, на думку автора, повинні мати потужний біофорний потенціал.

Слід вказати, що вибір всіх об'єктів синтезу здійснювався обґрунтовано із врахуванням основної мети дисертаційної роботи – одержання біологічно активних сполук. Для цього аналізувались структури відомих біологічно активних речовин і синтезувались біоізостери, які містили заміщений імідазольний цикл. Проведені дослідження значно розширили можливості хімії імідазолів.

У *третьому розділі* висвітлено результати досліджень біологічної активності синтезованих похідних імідазолів. В першу чергу, за принципом структурної

подібності, було визначено перспективні напрямки досліджень та вибрано сполуки для визначення їх протимікробної, протигрибкової та гіпоглікемічної активності. Серед синтезованих сполук також виявлено речовини, які можуть стати претендентами для створення нових гіпоглікемічних засобів. Серед алкенілфункціоналізованих 4-хлороімідазолів та продуктів їх перетворень виявлено сполуки із високою бактерицидною активністю: 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазоли та продукти їх взаємодії із 3-метил-2-піразолін-5-оном; 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропенони; 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрили; 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-амінохромен-3-карбонітрили, а також із вираженою гіпоглікемічною дією: 5-(4-хлороімідазол-5-іл)метилен-1,3-тіазолідин-2,4-діони та продукти їх екзоциклічного гідрування

У четвертому розділі наведено детальні експериментальні методики синтезу вихідних та цільових продуктів, подано їх фізико-хімічні характеристики, описи ^1H ЯМР та ^{13}C ЯМР спектрів, а також результати елементного аналізу.

Незважаючи на те, що рецензована робота виконана на високому науковому рівні і заслуговує на позитивну оцінку, вона не позбавлена деяких недоліків.

Є ряд зауважень до роботи, які мають загальний характер.

1. У розділі 2 часто наводяться умови проведення реакцій (температура, час, розчинник) без обґрунтування їх вибору, як, наприклад, на с.40 (умови конденсації формілімідазолів з нітроалканами), с.53 (умови приєднання азометиніліду 2.12 до вінілімідазолів), с. 63 (реакція окса-Міхаеля-Генрі) та інш.

2. На с.44 при обговоренні шляхів утворення сполук 2.6а-д висловлено допущення, що ці речовини утворюються внаслідок вільнорадикального процесу. Однак доказів цього не наведено. Проведення цієї реакції у атмосфері інертного газу, у присутності інгібіторів вільнорадикальних реакцій або пасток вільних радикалів дозволило б однозначно доказати цей механізм.

3. У тексті дисертації наведено таблиці із виходами, константами, результатами елементного аналізу та спектральними характеристиками практично всіх синтезованих сполук (крім 2.26 та 2.27), які також частково дублюються у розділі 4 при описі методик їх синтезу.

4. На нашу думку, при обговоренні особливостей будови сполук, особливо, коли мова йде про утворення ізомерів, було б доцільно навести фрагменти їх ЯМР спектрів.

5. Незважаючи на те, що робота в цілому написана доброю науковою мовою і практично не містить граматичних помилок, у тексті зустрічається ряд некоректних висловлювань, стилістичних помилок та описок, які, переважно, стосуються літературного огляду.

- При взаємодії із бензиламіном...приводить до ... (стор. 12). Правильно було б «взаємодія із бензиламіном призводить до утворення..», або «при взаємодії із бензиламіном утворюється...». Аналогічно на стор. 19 «...утворюються

продукти 1.41, які при нагріванні... приводять до естерів 1.40». Коректніше було б вжити вираз «...перетворюються у естери..»

- На стор.21 зустрічається вираз «отримано суміш етилового естеру та акрилової кислоти..., хоча мова йде про β -імідазолілзаміщені етилакрилат та акрилову кислоту
- На стор. 25, абзац 2, для опису схеми реакцій використано фразу «для синтезу Z-аллільних спиртів імідазолів 1.77... відновленням у діетиловому естері», у якій некоректно названо сполуки «(Z)-3-імідазолілаллільні спирти» та «діетиловий естер».
- На стор. 30 використано некоректний вираз «у кислотнокаталізованих умовах». Коректно буде вжити термін « в умовах кислотного каталізу»

Наведені зауваження є незначними, не впливають на основні результати і висновки роботи і не применшують її наукового рівня.

Основні положення і висновки дисертації достатньо аргументовані і обґрунтовані. Їхня достовірність підтверджена експериментальними даними, які одержано із застосуванням сучасних хімічних та фізико-хімічних методів. Склад і будову сполук, синтезованих вперше, ретельно підтверджено спектральними методами, елементним аналізом, а у випадках, коли це було необхідно, і рентгеноструктурними дослідженнями. Висновки не суперечать сучасним теоретичним положенням органічної хімії.

Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації.

Таким чином, актуальність проблеми, великий обсяг виконаних досліджень та їх наукова новизна, методичний рівень, наукове і практичне значення одержаних результатів, які мають як теоретичне, так і практичне значення, дають право стверджувати, що дана робота відповідає вимогам МОН України, які ставляться до робіт на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук, зокрема п.п.9,11,12 положення про "Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", а її автор - **Мельник Оксана Ярославівна** заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент доктор хімічних наук,
доцент кафедри органічної хімії
Національного університету
«Львівська політехніка»

О.І. Гевусь

Підпис д.х.н., доц. Гевуся О.І. засвідчую
Вчений секретар Національного університету
"Львівська політехніка "



Р.Б. Брилинський