

## ВІДГУК

офіційного опонента про дисертаційну роботу

Муатаз Джавад Кадхім Ал-Огаїлі

“Функціоналізовані похідні 3,4 дигідропіримідин-2(1H)-ону та споріднених 4,7 дигідрозоло[1,5-а]піримідинів”, що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

### Актуальність теми.

З моменту першої публікації про можливість трикомпонентного синтезу похідних піримідину з бензальдегіду, ацетооцтового естеру та сечовини реакція Біджінеллі залишається стійким трендом органічної хімії, а надто - в світлі популярності в останні десятиліття багатоконпонентних реакцій. Модифікація реагентів, каталізаторів, умов проведення, ретельне дослідження особливостей механізму і властивостей продуктів реакції Біджінеллі, судячи з частотою та кількістю публікацій в провідних хімічних і медико-біологічних журналах, наразі вельми затребувані.

З огляду на те, що похідні піримідину давно вже посіли своє місце у всіх фармакопоях світу, регулярно з'являються нові лікарські препарати, що вміщують піримідинове ядро, дослідження щодо нових шляхів функціоналізації похідних піримідину, можливість об'єднання в одній молекулі кількох фармакофорів одночасно є дуже привабливим для спрямованого пошуку потенційних лікарських субстанцій. Тому дисертаційна робота Муатаз Джавад Кадхім Ал-Огаїлі “Функціоналізовані похідні 3,4 дигідропіримідин-2(1H)-ону та споріднених 4,7 дигідрозоло[1,5-



а)піримідинів” є актуальною для двох важливих напрямів органічної хімії, що бурхливо розвиваються останніми десятиріччями, – хімії гетероциклічних сполук та хімії біологічно активних сполук.

Своєчасність теми підтверджується і тим, що роботу виконано у відповідності з науковою тематикою кафедри органічної хімії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна як складову держбюджетних наукових досліджень.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Наукові положення, покладені в основу дисертації, ґрунтуються, перш за все, на результатах аналізу літературних джерел. В огляді літератури проведено вичерпний аналіз методів одержання похідних піримідину за реакцією Біджинеллі з використанням модифікованих сечовин та СН-кислот та переконливо доведено, що обрані для дисертаційної роботи об'єкти дослідження є малорозробленою галуззю хімії гетероциклічних сполук, а отже - є наразі перспективними речовинами.

Внаслідок цього здобувачем запропоновано та експериментально розроблено низку методів синтезу нових функціоналізованих за атомами нітрогену та карбону похідних піримідину, для чого розроблено оригінальні препаративні методи отримання вихідних сполук – N-алкоксиамінів та відповідних сечовин, β-кетосульфамідів та ефективний і зручний метод синтезу 3,3-диалкоксипропаноату. Проведено систематичне дослідження умов утворення бажаних сполук, що вирішило одне з головних завдань роботи — дослідження можливостей спрямованого синтезу продуктів Біджинеллі з використанням нових реагентів - N-алкоксисечовин, β-кетосульфамідів, 3,3-диалкоксипропаноату, щавлевооцтового естеру. В результаті розроблено методики одержання нових функціоналізованих похідних піримідину та конденсованих азолазинових гетероциклічних систем, переважна більшість з яких — невідомі раніше сполуки.

Наукові положення дисертації ґрунтуються на результатах вивчення хімічних перетворень отриманих сполук та на ретельному дослідженні їх будови з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу – ядерного магнітного резонансу, рентгеноструктурного аналізу, мас-спектрометрії. Треба відзначити високопрофесійне використання автором сучасних методик ЯМР спектроскопії для встановлення будови та ізомерного складу ряду отриманих сполук.

Все вищенаведене дає підставу вважати рівень наукових положень і висновків дисертації високим і добре аргументованим, відповідним до сучасного стану розвитку органічної хімії.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Основні результати, що подані у дисертаційній роботі, відповідають критерію новизни у досліджуваній області хімії. Серед вагомих моментів новизни представленої роботи слід відзначити, що автором розроблено нові підходи до синтезу функціоналізованих піримідинів і гетероциклічних систем на їх основі.

Виконане ретельне систематичне дослідження трикомпонентних одно реакторних процесів в межах ідеології реакції Біджинеллі з варіюванням як 1,3-бінуклеофільної (N-алкоксисечовина, 3-аміно-1,2,4-триазол, 5-амінотетразол), так і СН-кислотної ( $\beta$ -кетосульфаміди, 3,3-диалкоксипропанат, щавлевооцтовий естер) складової реакції, що у сукупності дало змогу авторові забезпечити препаративні можливості отримання піримідинів з широким колом замісників.

Ретельні дослідження дали змогу визначити оптимальні умови для використання кожного з нового реагентів в реакції Біджинеллі і отримати бажані, невідомі раніше 1-метокси-4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они, 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он-5-карбоксилати, 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилати та гетероциклічні системи – 4-арил-3,4,7,8-тетрагідро-2,5(1H,6H)-хіназоліндіони, 7-арил-5-метил-6-(1-піпери-

динілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідини, 4,7-дигідро-триазоло[1,5-а]піримідин-5,6-дикарбоксилати та 4,7-дигідротетразоло[1,5-а]піримідин-5,6-дикарбоксилати. Дослідження циклізації з участю  $\beta$ -кетосульфамідів виявило можливість участі в утворенні циклу метильної групи S-ацетонілсульфаміду, що, з одного боку, демонструє суттєве підвищення кислотності  $\text{CH}_3$ -протонів за рахунок впливу віддаленого фрагменту  $\text{SO}_2$ , а з іншої, – відкриває можливості синтезу піримідинів з 4-сульфамідометильною групою, що є принципово новим фактом в реакції Біджинеллі і безперечно важливим з точки зору використання сульфамідної групи в лікарських субстанціях. Нажаль, цей дуже цікавий факт не отримав подальшого розвитку в роботі.

**Теоретичне і практичне значення роботи.** Дисертантом здійснено велику роботу з систематичного вивчення щодо використання нових складових у трикомпонентної конденсації в умовах реакції Біджинеллі, дослідження будови та алкілування отриманих нових функціоналізованих похідних піримідину та конденсованих азолопіримідинів - досі невідомих, але безперечно привабливих об'єктів органічної хімії, а також хімії біологічно активних сполук. Розроблені автором методики синтезу функціоналізованих піримідинів та напівпродуктів для їх синтезу відкривають нові можливості для цілеспрямованого синтезу речовин із очікуваними властивостями.

Велику практичну цінність дисертаційній роботі надає і те, що ряд опрацьованих автором методів є препаративними, такими, що виходять з доступних комерційних продуктів, але ж дозволяють отримувати гетероциклічні сполуки з великими потенціями їх подальшого використання.

**Повнота опублікування матеріалів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи повністю розкриті в авторефераті та відображені у 12 друкованих працях: 6 статтях та тезах 6 наукових доповідей на конфе-

ренціях. Наукові видання, в яких опубліковані результати роботи, входять в перелік фахових видань ВАК України. Основні результати роботи доповідались на українських та міжнародних наукових конференціях.

**Загальна оцінка змісту дисертації, зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому.** Дисертаційна робота Муатаз Джавад Кадхім Ал-Огаїлі складається зі вступу, літературного огляду, трьох розділів власних досліджень здобувача, експериментальної частини, висновків та переліку використаних джерел.

Вступ містить всі необхідні складові частини і повністю відповідає чинним вимогам. Дисертант у цьому розділі зосередив увагу на перспективності розвитку можливостей реакції Біджинеллі у створенні нових функціоналізованих похідних піримідину та конденсованих азолопіримідинів як перспективних продуктів органічного синтезу та обґрунтовує доцільність розвитку такого синтетичного підходу. В літературному огляді кваліфіковано розглянуто та проаналізовано наявну літературу щодо поставленої мети та переконливо показано, що тема роботи є актуальною.

Другий розділ містить дослідження трикомпонентної конденсації N-арилацетоацетатів і арил альдегідів з N-метоксисечовиною та шляхів одержання 1-метоксизаміщених піримідинів. У третьому і четвертому розділах приділено увагу розробці методів синтезу піримідинів Біджинеллі та споріднених за методом одержання конденсованих азолопіримідинів з використанням різноманітних за будовою і реакційною здатністю СН-кислот –  $\beta$ -кетосульфамідів, 3,3-диалкоксипропаноату та щавлевооцтового естеру.

По мірі викладення фактичного матеріалу даного дослідження, автором подаються дані сучасних фізико-хімічних методів аналізу, що підтверджують індивідуальність та будову синтезованих сполук, логічно наводяться короткі висновки, які підсумовують і упорядковують результати експериментів.

Завершує роботу експериментальна частина.

Загальні висновки до роботи викладені послідовно, стисло та змістовно, в них кваліфіковано узагальнені одержані результати.

Ретельно виконане і актуальне за змістом, дослідження Муатаз Джавад Кадхім Ал-Огаїлі, все ж, не позбавлене низки недоліків.

1. Зрозумілі та достовірні, за своєю суттю висновки з роботи здебільшого сформульовані як констатації, а не як узагальнення. Наприклад, з висновку 3: «Похідні ..... можуть бути отримані при взаємодії» - не є узагальненням. Було б коректним - «Похідні ..... утворюються при взаємодії». Висновок 5, на мій погляд, не має ознак висновку.

2. Дуже цікаве утворення 4-сульфамідометильного замісника в піримідиновому кільці, що є помітним досягненням автора, лишилося на рівні констатації та встановлення будови цього продукту і, нажаль, не отримало належного розвитку у роботі.

3. В тексті зустрічаються не дуже вдалі слова та мовні звороти, наприклад: «произвольные алкоксиамины», стор. 31.

4. Викладаючи результати дослідження з синтезу піримідинів з сульфамідною групою, автор стверджує, що до нього такі сполуки були невідомими (стор. 53),- і сам собі суперечить, маючи в літературному огляді послання за номером 92 та схему 1.25.

5. Текст дисертаційної роботи викладений кваліфіковано, але все ж має друкарські помилки.

Зроблені зауваження жодним чином не знижують наукову і практичну цінність представленої дисертаційної роботи і не впливають суттєво на одержані результати і зроблені висновки, не зменшують їх цінності та достовірності.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам ВАК.**  
Дисертаційна робота Муатаз Джавад Кадхім Ал-Огаїлі “Функціоналізовані похідні 3,4 дигідропіримідин-2(1H)-ону та споріднених 4,7-дигідрозоло-

[1,5-а]піримідинів” є завершеним науковим дослідженням в межах поставлених завдань, відзначається актуальністю, новизною та практичною значимістю.

Матеріал, поданий у дисертації, дозволяє зробити висновок: за актуальністю теми, загальним обсягом, науковим та експериментальним рівнем виконання, новизною та достовірністю отриманих результатів, теоретичною та практичною цінністю дисертаційна робота Муатаз Джавад Кадхім Ал-Огаїлі відповідає вимогам, які висуваються щодо кандидатських дисертацій, а її автор безперечно заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Завідувач лабораторії  
конденсованих гетероциклічних сполук  
Інституту органічної хімії НАН України,  
д.х.н., с.н.с.



Богза С. Л.

Підпис завідувача відділу хімії біологічно активних сполук,  
д.х.н., с.н.с. Богзи С.Л. підтверджую

Вчений секретар ІОХ НАН України

к.х.н., с.н.с.



В.С. Нікітченко