

## В І Д Г У К

офіційного опонента на дисертацію Муатаз Джавад Кадхім Ал-Огаїлі  
**«Функціоналізовані похідні 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону  
та споріднених 4,7-дигідрозоло[1,5-a]піримідинів»**  
на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук  
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

Дисертаційна робота Муатаз Джавад Кадхім Ал-Огаїлі є складовою частиною науково-дослідних робіт, які проводяться на кафедрі органічної хімії Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна у відповідності з тематичними планами Міністерства науки і освіти України: «Багатокомпонентні процеси циклізації за участю карбонільних сполук та бінуклеофільних реагентів – прямий шлях до аналогів біологічно активних природних сполук» (№ держреєстрації 0212U002051), «Функціоналізовані похідні азолоазинів. Синтез та дослідження» (№ держреєстрації 0114U006340) та «Синтез 6-функціоналізованих дигідрозолоазинів» (№ держреєстрації 0115U005728).

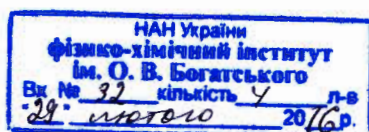
У теперішній час кількість робіт, в яких вивчається хімія «сполук Біджинеллі» (похідних 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів) та їх аналогів, стрімко зростає. Це обумовлено такими факторами, як потенційна біологічна активність цього класу сполук; також досить привабливою є можливість в одну, або максимум у дві стадії синтезувати молекули, в яких варіюються одразу до 5 замісників. Тим не менш, у хімії 3,4-дигідропіримідин-2-онів та їх аналогів залишається значний потенціал, пов'язаний з пошуком та поглибленим вивченням нових сполук Біджинеллі, що робить дослідження в цьому напрямі важливими і актуальними.

Дисертаційна робота Муатаз Джавад Кадхім Ал-Огаїлі, основною метою якої є синтез функціоналізованих похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону та споріднених 4,7-дигідрозоло[1,5-a]піримідинів, дає відповіді на низку питань щодо способів синтезу нових похідних – N-алкокси 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів, 4-арил-3,4,7,8-тетрагідро-2,5(1H,6H)-хіназоліндіонів, 6-сульфамідзаміщених 7-арил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідинів, етил 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он-5-карбоксилатів, діетил 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он-5,6-дикарбоксилатів та їх азолоазинових аналогів.

За структурою дисертаційна робота є традиційною. Вона складається зі вступу, 5 розділів, висновків та переліку використаних джерел (151).

У вступі автор достатньо аргументовано формулює мету і завдання дослідження, а також наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ дисертації є оглядом літератури. На мій погляд, при сучасній кількості публікацій щодо реакції Біджинеллі автор у цьому розділі вдало наголосив на головних її аспектах – синтезі та основних хімічних властивостях



дигідропохідних піримідин-2(1*H*)-ону та [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину, *N*-метоксипохідних, сульфамідів, гетероциклічних похідних діетилmaleату.

Другий розділ дисертації присвячено синтезу і вивченню будови *N*(1)-метокси-4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів та 4-арил-3,4,7,8-тетрагідро-2,5(1*H*,6*H*)-хіназоліндіонів. Розроблено загальний шлях синтезу метоксиамінів, виходячи з оксиму ацетофенону, досліджено різні варіанти синтезу 1-метоксипохідних сполук Біджинеллі.

Третій розділ присвячено синтезу 7-арил-5-метил-6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Розроблено підхід до синтезу *N,N*-дизаміщених амідосульфонилацетонів, які є привабливими білдинг-блоками. Опрацьовано метод синтезу цільових сполук шляхом трикомпонентної конденсації (1-піперидинілсульфоніл)ацетонів, 3-аміно-1,2,4-триазолу та ароматичних альдегідів, встановлено будову побічних продуктів реакції. Знайдено, що при введенні в реакцію 4-нітробензальдегіду відбувається гетероароматизація.

У четвертому розділі проаналізовані особливості отримання та алкілювання похідних етил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатів, діетил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів, а також їх 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинових аналогів. Синтезовано сполуки Біджинеллі, молекули яких не містять *NH*-кислотних атомів, а *C=C*-зв'язок та *CN*-положення гетероциклу активовано етоксикарбонільними замісниками.

П'ятий розділ – експериментальна частина, в якій наведені методики синтезу та фізико-хімічні і спектральні характеристики отриманих сполук. Наукові положення, результати і висновки, наведені в дисертації, засновані на детальному аналізі експериментальних даних з використанням ефективних методів дослідження (елементний аналіз, ГХ-МС, мас-спектрометрія, ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C-спектроскопія, ІЧ-спектроскопія, рентгено-структурний аналіз). Вцілому, індивідуальність та структура синтезованих сполук надійно підтверджені.

Наукова новизна отриманих результатів не викликає сумнівів і полягає в наступних положеннях:

1) вперше проведено синтез *N*(1)-метоксипохідних 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону в умовах трикомпонентної конденсації *N*-метоксисечовини, ароматичних альдегідів та β-дикарбонільних сполук у каталітичній системі триметилсилілхлорид (TMSCl)–ДМФА. Також було встановлено, що система TMSCl–ДМФА може бути успішно застосована і для отримання 4-арил-3,4,7,8-тетрагідро-2,5(1*H*,6*H*)-хіназоліндіонів, виходячи з похідних сечовини, ароматичних альдегідів та 1,3-циклогександіону;

2) автором показано, що трикомпонентна конденсація 1-(1-піперидинілсульфоніл)ацетонів, ароматичних альдегідів та 3-аміно-1,2,4-триазолу в ДМФА веде до утворення раніше невідомих похідних 5-метил-6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів, натомість у разі застосування 4-нітробензальдегіду відбувається елімінування сульфамідної групи та

гетероароматизація, а єдиним продуктом реакції є 5-метил-7-(4-нітрофеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин;

3) встановлено, що алкілювання 5-метил-6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів у системі NaH–ДМФА проходить селективно за положенням 4;

4) отримано низку похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону та 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів, що містять одну або дві етоксикарбонільні групи, які є зручними об'єктами для вивчення реакцій за участю активованого С=C-зв'язку та СН-положення гетероциклічного кільця. Розроблено способи алкілювання етил 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатів, діетил 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів та діетил 4-алкіл-7-арил-4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідин-5,6-дикарбоксилатів.

Практичне значення результатів дослідження полягає у тому, що автором розроблено загальну методику синтезу N(1)-метоксипохідних 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону, яка полягає у взаємодії N-метоксисечовини, ароматичних альдегідів та дикарбонільних сполук у системі TMSCl–ДМФА. Знайдено зручний спосіб отримання вихідного N-метоксиаміну при O-алкілюванні оксиму ацетофенону та подальшому кислотному розщепленні O-алкілоксиму. Окрім цього, розроблено препаративний метод синтезу N,N-дизаміщених 1-амідосульфонілацетонів. Він складається з низки стадій (літіюванні N,N-дизаміщених метилсульфамідів, взаємодії отриманих солей з альдегідами з утворенням β-сульфамідоспиртів та їхньому подальшому окисненні реактивом Джонса). Отримані 1-(1-піперидинілсульфоніл)ацетони, що є достатньо реакційноздатними, у реакції з альдегідами і 3-аміно-1,2,4-триазолом в ДМФА утворюють похідні 6-(1-піперидинілсульфоніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів. Також показано, що шавлевооцтовий ефір та етил 3,3-діетоксипропаноат, є зручними дикарбонільними компонентами для синтезу етил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5-карбоксилатів, діетил 4-арил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он-5,6-дикарбоксилатів, діетил 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло- та діетил 4,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-5,6-дикарбоксилатів. Отримані сполуки легко та вичерпно N-алкілюються, причому, у випадку похідних 4,7-дигідрозоло[1,5-*a*]піримідинів реакція проходить селективно за положенням 4. Таким чином, результати дослідження можуть знайти практичне застосування у тонкому органічному синтезі при отриманні різних функціональних похідних на базі сполук Біджинеллі та 4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів.

Поставлені в роботі задачі виконані в повному обсязі та на високому професійному рівні. Результати досліджень та більшість висновків логічно викладені, коректно сформульовані та добре аргументовані.

За результатами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з яких 6 статей у наукових фахових виданнях та 6 тез доповідей на конференціях.

Автореферат за основним змістом є ідентичним дисертації та повною мірою відображає суть роботи.

Втім, слід відзначити деякі недоліки роботи.

1) На більшості наведених рисунках спектрів ЯМР<sup>13</sup>C, ІЧ та мас відсутні позначення, до яких атомів чи груп відноситься той чи інший сигнал (як це зроблено на спектрах ЯМР<sup>1</sup>H).

2) У таблиці 2.3 та в експериментальній частині відсутні дані ІЧ-спектрів деяких речовин, хоча як з тексту роботи, так і з даних публікацій зрозуміло, що ІЧ-спектри було виконано для усіх речовин.

3) Логічно було б об'єднати схеми 4.2 та 4.3, а також 3.2 та 3.3.

4) Не пояснюється, чому не вдається синтезувати сполуки 4.6 у середовищі концентрованої хлороводневої кислоти (с. 82). Найвірогідніше, причиною є гідроліз вихідного оксалілоцтового естеру.

5) Також, на мій погляд, невдало сформульовано висновок №5.

Втім, наведені недоліки не є суттєвими та не впливають на загальне позитивне враження від роботи.

Вважаю, що дисертаційна робота «Функціоналізовані похідні 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону та споріднених 4,7-дигідрозоло[1,5-а]піримідинів» за актуальністю, новизною, практичним значенням і науковим рівнем отриманих результатів, безумовно, задовольняє вимоги до кандидатських дисертацій, а її автор, Муатаз Джавад Кадхім Ал-Огаїлі, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент:

провідний науковий співробітник

Фізико-хімічного інституту

ім. О. В. Богатського НАН України

д.х.н., с.н.с.

А. О. Яволовський

Підпис д.х.н., с.н.с. А. О. Яволовського  
засвідчую.

Вчений секретар

Фізико-хімічного інституту

ім. О. В. Богатського НАН України

к.х.н., с.н.с.



Є. В. Шабанов