НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

СУКАЧ ВОЛОДИМИР АНДРІЙОВИЧ

УДК 547.233+547.284+547.824+543.239.1+
547.466+547.754+547.853.5+547.221+544.437.3

ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНИ ТА ЇХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ В РЕГІО- ТА СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНИХ РЕАКЦІЯХ ІЗ С-НУКЛЕОФІЛАМИ

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора хімічних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.
Робота виконана у відділі механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України

Науковий консультант: доктор хімічних наук, професор
Вовк Михайло Володимирович,
Інститут органічної хімії НАН України,
заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу механізмів органічних реакцій

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор,
член-кореспондент НАН України
Чебанов Валентин Анатолійович
перший заступник генерального директора
НТК «Інститут монокристалів НАН України»

доктор хімічних наук, професор
Комаров Ігор Володимирович
завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
Інституту високих технологій Київського
національного університету імені Тараса
Шевченка

доктор хімічних наук, старший дослідник
Походило Назарій Тарасович
провідний науковий співробітник кафедри
органічної хімії Львівського національного
університету імені Івана Франка МОН України

Захист дисертації відбудеться “ 27 ” квітня 2021 р. о 14^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.217.01 в Інституті органічної хімії НАН України за адресою 02094, м. Київ-94, вул. Мурманська, 5, факс (044) 573-26-43.

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Інституту органічної хімії НАН України (02094, м. Київ-94, вул. Мурманська, 5).

Автореферат розісланий “ 13 ” березня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.217.01
доктор хімічних наук Рассукана Ю.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Фтороорганічні сполуки набули вагомого значення в сучасній хімічній промисловості та знайшли широке застосування у медицині, виробництві хімічних засобів захисту рослин та матеріалознавстві. Стійка зацікавленість фторовмісними сполуками викликана їх унікальними хімічними, фізико-хімічними та біологічними властивостями, поява яких зумовлена впливом атомів фтору. Саме тому особлива роль в органічному синтезі належить трифторометилвмісним реагентам та синтетичним будівельним блокам, в ряду яких чільне місце займають трифторометилкетіміни. Реакції приєднання С-нуклеофілів до таких систем видаються найбільш ефективною та загальною стратегією побудови скелету α-третинних амінів із трифторометильною групою. Електроноакцепторні властивості цієї групи сприяють підвищенню електрофільності відповідних кетімінів, таким чином перетворюючи їх в високореакційні субстрати для синтезу не тільки найпростіших трифторометилвмісних α-третинних амінів, а також їх різноманітних поліфункціональних похідних: α- та β-амінокетонів, β-амінонітроалканів, α-амінонітрилів, α- та β-амінокислот. При використанні N-захищених трифторометилкетімінів в реакціях нуклеофільного приєднання постає типова проблема подальшого зняття захисної групи. З метою пошуку прямих методів одержання відповідних незахищених похідних первинних амінів, у тому числі в асиметричному варіанті, останнім часом почали досліджуватись N-незаміщені кетіміни. На відміну від нестабільних NH-альдімінів такі сполуки тривалий час зберігаються за звичайних умов у вільній формі, або ж можуть бути ефективно згенеровані *in situ*. Окрім цього, C=N подвійний зв'язок трифторометилкетіміну може виступати в ролі структурного елемента гетероциклічної системи. У випадку 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів, як яскравих представників такої системи, кон'югація іміно-групи з ендоциклічним подвійним зв'язком приводить до формування другого електрофільного центру, що є унікальною структурною особливістю гетероциклічних кетімінів даного типу. В результаті виникає два альтернативних варіанти приєднання С-нуклеофілів, що приводять до утворення регіоізомерних похідних дигідропіримідин-2(1*H*)-онів. Відомо, що піримідинові структури відіграють важливу роль в медичній хімії як популярні гетероциклічні скефолди, тому дослідження регіоселективних каталітичних реакцій нуклеофільного приєднання до 4-трифторометилвмісних піримідин-2(1*H*)-онів має принципове значення як для розвитку теоретичних уявлень про їх реакційну здатність, так і для розроблення синтетичних підходів до їх біоперспективних функціональних похідних. В силу цього N-незаміщені трифторометилкетіміни та похідні 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-ону, як малодосліджені типи фтороорганічних реагентів, безперечно заслуговують на більш широке застосування у вирішенні нетривіальних задач органічного синтезу, насамперед регіо- та стереоселективного конструювання фторовмісних ациклічних та гетероциклічних систем з четвертинним хіральним центром. Саме тому дослідження нових ефективних реакцій С-нуклеофільного приєднання до трифторометилкетімінів та їх гетероциклічних аналогів є актуальною та науково обгрунтованою проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалася в рамках бюджетних наукових тем Інституту органічної хімії НАН України "Створення базових методологій для синтезу фторовмісних аналогів природних та біологічно активних сполук на основі єнамінів та π-електронозбагачених гетероциклів" (2007-2011 рр., № держреєстрації 0107U000056), "Електрофільна циклізація алкенілкарбонових кислот, їх похідних та гетариламіноалкенів в функціоналізовані гетероциклічні системи" (2011−2015 рр., № держреєстрації 0110U004998), "Дослідження закономірностей циклоутворення та структурна модифікація нових типів функціональних азинових і азепінових систем" (2016–2020 рр., № держреєстрації 0115U004724).

Робота була підтримана грантом для молодих вчених НАН України "Синтез та асиметричні органокаталітичні перетворення естерів 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідинкарбонової кислоти" (2012-2013 рр., № держреєстрації 0111U008362), грантом Державного фонду фундаментальних досліджень (2013-2014 рр., проект №Ф53/201-201), грантом фонду Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014 р., проект RO 362/56-1, «Initiation of International Collaboration», Jacobs University Bremen, Germany) та грантом Le Studium / European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (2017-2018 рр., Marie Skłodowska-Curie grant agreement №665790, University of Orleans, France).

Мета роботи та завдання дослідження.

Мета роботи полягала в дослідженні регіо- та стереоселективних органокаталітичних реакцій приєднання С-нуклеофілів до трифторометилкетімінів та їх гетероциклічних аналогів, розробленні нових підходів до синтезу субстратів для таких перетворень та розкритті синтетичного потенціалу одержаних продуктів приєднання для побудови нових функціональних трифторометилзаміщених ациклічних та гетероциклічних систем.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

- вивчити перетворення арилтрифторометилкетімінів в органокаталітичній реакції Манніха та розробити ефективний асиметричний підхід до синтезу β-трифторометил-β-амінокетонів;
- грунтовно вивчити хімічні властивості отриманих енантіозбагачених β-трифторометил-β-амінокетонів та продемонструвати їх синтетичний потенціал в реакціях гетероциклізації;
- дослідити реакційну здатність *β*-єнаміноестерів, як бінуклеофільних [CCN]-синтонів в циклоконденсації із N-(1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліден)-карбаматами, розробити зручний підхід до регіоселективного синтезу 4-трифторометил-1,2-дигідропіримідинкарбоксилатів та запропонувати можливі шляхи їх постфункціоналізації;
- провести детальне дослідження органокаталітичних реакцій приєднання до 4-трифторометилпіримід-2(1*H*)-онів модельних С-нуклеофілів (ацетон, нітрометан, триметилсилілціанід) та на основі виявлених закономірностей розробити ефективні регіо- та енантіоселективні підходи до одержання

нових хіральних похідних трифторометилзаміщених дигідропіримідин-2(1*H*)-онів;

- детально вивчити процеси декарбоксилювального приєднання до 1-арил-2,2,2-трифтороетилкетімінів малонової кислоти, її моно(тіо)естерів, а також тартронової кислоти та розробити зручні методи синтезу β-трифторометил-β-арил-β-амінокислот та їх похідних;
- дослідити реакції органокаталітичного декарбоксилювального приєднання до 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-онів малонової кислоти, її моно(тіо)естерів, а також β-кетооцтових і ціаноцтової кислот та встановити залежність між природою субстрату, умовами реакції та регіоселективністю декарбоксилювального варіанту функціоналізації піримідонового ядра; на основі одержаних результатів створити регіоселективні методи синтезу 4-(трифторометил)-3,4-дигідропіримідин-2(*1H*)-онів із фрагментами оцтової кислоти, кетону або ацетонітрилу у визначеному положенні піримідинової системи та вивчити їх синтетичний потенціал для отримання гетероциклічних похідних трифторометилзаміщених амінокислот.

Об'єкти дослідження: арилтрифторометилкетіміни та 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-они як електрофільні ациклічні та гетероциклічні системи в органокаталітичних реакціях приєднання С-нуклеофілів; синтетичний потенціал трифторометилзаміщених β-амінокетонів, β-амінокислот та інших функціональних похідних α-трифторометил-α-третинних амінів, а також заміщених функціональними групами 3,4-дигідро-4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів.

Предмет дослідження: синтез хіральних β-трифторометил-β-амінокетонів, β-трифторометилнітроалканів, α-трифторометилнітрилів та β-амінокислот, гетероциклізації за їх участю; синтез естерів 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти та N1-(гет)арил- N1-алкеніл-4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів та їх регіо- і енантіоселективні органокаталітичні реакції із С-нуклеофілами; реакція декарбоксилювального приєднання малонової кислоти та її похідних до 1-арил-2,2,2-трифтороетилкетімінів та 4-(трифторометил)піримідин-2(1*H*)-онів.

Методи дослідження: органічний синтез, елементний аналіз, колонкова хроматографія, препаративна високоефективна рідинна хроматографія, спектральні методи (УФ, ІЧ та ЯМР спектроскопія), хроматомас-спектрометрія, рентгеноструктурні дослідження, квантово-хімічні розрахунки.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі N-незаміщених арилтрифторометилкетімінів розроблено ефективний асиметричний органокаталітичний метод синтезу раніше невідомих енантіомерно збагачених 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів, виконана оптимізація умов реакції; за допомогою квантово-хімічного дослідження представлено теоретичне обгрунтування отриманих результатів та запропонований найбільш ймовірний механізм відкритої енантіоселективної реакції.

Знайдено, що циклізація енантіозбагачених N-[1-арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]арилацетамідів під дією основ приводить до оптично

активних трифторометилвмісних 5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-онів. Показано, що термічна циклоконденсація енантіозбагачених 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів з ацетооцтовим та трифтороацетооцтовим естерами дає оптично активні 6-арил-4-метил-3-(трифторо)ацетил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-они. Встановлено, що взаємодія енантіозбагачених β-трифторометил-β-амінокетонів з (тіо)ціанатом калію в оцтовій кислоті або термічна циклізація N-ароїл-N'-[1-арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутил](тіо)сечовин є зручним препаративним підходом до одержання оптично активних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів(тіонів). Реакцією енантіозбагачених 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів з трифосгеном в присутності органічних основ отримані невідомі раніше оптично активні β-трифторометил-β-ізоціанатокетони.

Взаємодією енантіозбагачених N-[1-арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]ацет(бенз)амідів з пентахлоридом та пентасульфідом фосфору синтезовані оптично активні 4-трифторометил-4*H*-1,3-окса(тіа)зини. Запропонована препаративна методологія отримання 7-арил-5-метил-7-трифторометил-1,3,6,7-тетрагідро-2*H*-1,4-діазепін-2-онів на основі функціоналізації хлорометильної групи енантіозбагачених 2-хлоро-N-[1-арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]ацетамідів та подальшої циклізації в діазепінову систему. Встановлено, що реакція енантіозбагачених 4-аміно-4-арил-5,5,5-три-фторопентан-2-онів з 2,5-диметокситетрагідрофураном в умовах кислотного каталізу є ефективним варіантом синтезу оптично активних 3-трифторометил-3*H*-піролізинів.

На основі реакцій приєднання нітрометану та триметисилілціаніду до 1-арил-2,2,2-трифтороетиліденкарбаматів розроблено альтернативний метод синтезу рацемічних 4-арил-4-трифторометилімідазолідин-2-онів та знайдено новий спосіб одержання 2-арил-3,3,3-трифторопропан-1,2-діамінів. Показано, що при дії нітриту натрію в диметилформаміді продукти приєднання нітрометану неочікувано дають похідні N-гідроксигідантоїнів, як результат оксидативної реакції Нефа.

Декарбоксилювальним приєднанням малонової кислоти та її моноестерів до згенерованих *in situ* N-триметилсиліл-1-арил-2,2,2-трифторометилкетімінів розроблено метод синтезу раніше неописаних в літературі β-трифторометил-β-амінокислот та відповідних алкіл(арил) 3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутаноатів. Аналогічний варіант декарбоксилювального приєднання за участю тартронової кислоти є ефективним способом одержання невідомих раніше діастереомерно чистих α-гідроксизаміщених β-(гет)арил-β-трифторометил-β-амінокислот.

Розкрито потужний синтетичний потенціал β-арил-β-трифторометил-β-амінокислот як багатофункціональних будівельних блоків для конструювання важливих трифторометилзаміщених гетероциклічних систем: 4-арил-4-(трифторометил)-1,3-оксазин-2-онів, 8-арил-8-(трифторометил)-5-окса-9-азаспіро[3.5]нонанів, 2-арил-2-(трифторометил)азетидинів та 3-(арил)-3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-1-онів.

Вперше на основі циклоконденсації доступного бензил-N-(1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліден)карбамату з β-амінокротонатами розроблено новий підхід до синтезу раніше невідомих естерів 4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти. Показано, що виділені продукти є зручною синтетичною

платформою для одержання трифторометилзаміщених похідних 2-амінопіримідин-5-карбоксилатів, 2-оксо-6-(діалкіламіно)метил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів, 1,2-дигідропіримідин-5-карбонових кислот та 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів.

Знайдено, що реакція Чана-Еванса-Лама 1-незаміщених 4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів з бороновими кислотами є зручним методом синтезу раніше недоступних N1-(гет)арил- та N1-алкеніл-4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів. Показано, що при використанні добавки борної кислоти ефективне C,N-крос-сполучення у присутності ацетату міді (II) також спостерігається при взаємодії з боронпінаколатними естерами.

Встановлено, що приєднання C-нуклеофільних реагентів до π-спряженої системи ендоциклічних C=N та C=C зв'язків 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів відбувається у відповідності до принципів класичного кінетичного і термодинамічного контролю і приводить до регіоізомерних тетрагідропіримідинових систем – адуктів 3,4-приєднання та адуктів кон'югованого 3,6-приєднання. Знайдена асиметрична органокаталітична реакція 4-трифторометилпіримід-2(1*H*)-онів із ацетоном є прикладом рівноважної системи в якій продукти Міхаеля утворюються в умовах кінетичного контролю і схильні до перегрупування за міжмолекулярним механізмом в ізомерні термодинамічно стабільні продукти Манніха. Останні одержуються в енантіозбагаченій формі (*ee* 40-66%) при використанні хірального органокаталізатора (*S*)-(+)-1-(2-піролідинілметил)піролідину.

Запропоновано зручний метод синтезу ізомерних піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діонів, який базується на регіоселективному приєднанні нітрометану до 4-трифторометилпіримідин-5-карбоксилатів, відновленні нітрогрупи дією металічного цинку в оцтовій кислоті та подальшою спонтанною або термічною циклізацією в цільові продукти.

Регіоселективним гідроціануванням 5,6-незаміщених 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів в органокаталітичній реакції з триметилсилілціанідом та подальшим перетворенням виділених нестабільних карбонітрилів у відповідні стабільні метилові естери запропоновано препаративно зручний метод синтезу трифторометилвмісних похідних 4,5-дигідрооротової кислоти та її естерів в рацемічній та енантіомерно чистій формах.

Описано новий приклад рідкісної ортогональної внутрішньомолекулярної C–F···C=O взаємодії між атомом фтору CF_3 групи та атомом карбону естерної групи в молекулі метил 2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилату, яка в кристалічному стані набуває стерично несприятливої конформації з аксіальною орієнтацією вказаних замісників.

Показано, що декарбоксилювальне приєднання малонової кислоти до 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів, завдяки наявності двох альтернативних електрофільних центрів приводить до регіоізомерних тетрагідропіримідинових систем – адуктів 3,4-приєднання за Манніхом або 3,6-приєднання за Міхаелем. З'ясовано, що перебіг реакції у високополярному ДМСО регіоселективно приводить до 2-(2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтових кислот, а в

малополярному толуені утворюються ізомерні 2-(2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтові кислоти.

Встановлено, що декарбоксилювальне приєднання моно(тіо)естерів малонової кислоти та β-кетооцтових кислот до 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-онів приводить виключно до продуктів 3,6-приєднання за Міхаелем незалежно від природи розчинника та регіоселективного синтезу 6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)етан(тіо)атів та (2-оксоалкіл)-6-(трифторометил)-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів. Декарбоксилювальним приєднанням ціаноцтової кислоти до 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів в ДМСО та методом сплавлення реагентів синтезовані відповідно 2-(2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)ацетонітрили та ізомерні до них 4-трифторометилзаміщені похідні.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробленні препаративно зручного органокаталітичного енантіоселективного методу синтезу хіральних β-трифторометил-β-амінокетонів та створенні на їх основі оригінальних синтетичних підходів до оптично активних трифторометилвмісних похідних піридину, піримідину, 1,3-окса(тіа)зину, піролізину та діазепіну; розробленні нових регіоселективних підходів до синтезу 4-фтороалкілпіримідин-2(1*H*)-онів та отриманні на їх основі різноманітних трифторометилвмісних функціоналізованих піримідинових систем: 2-амінопіримідин-5-карбоксилатів, 2-оксо-6-(діалкіламіно)метил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів, 1,2-дигідропіримідин-5-карбонових кислот, 1-алкеніл-4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів, нових аналогів дигідрооротової кислоти та піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діонів; розробленні методів декарбоксилювального приєднання С-нуклеофілів до арилтрифторометилкетімінів та 4-(трифторометил)піримідин-2(*1H*)-онів та створенні ефективного синтетичного підходу до синтезу раніше невідомих β-трифторометил-β-амінокислот, 4(6)-CF_3-вмісних піримідинілоцтових кислот, їх (тіо)естерів, піримідинілацетонітрилів та 4-(2-оксоалкіл)піримідонів; розробленні перспективних шляхів використання β-трифторометил-β-амінокислот як будівельних блоків для одержання 4-(трифторометил)-1,3-оксазин-2-онів, 8-(трифторометил)-5-окса-9-азаспіро[3.5]нонанів, 2-(трифторометил)-азетидинів і 3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-1-онів.

Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах дослідження. Формування наукового напрямку роботи, вибір об’єктів дослідження, генерування ідей, планування експериментів, основний обсяг експериментальної роботи, аналіз та інтерпретація спектральних даних, встановлення будови синтезованих сполук, узагальнення отриманих результатів та формулювання висновків дисертаційної роботи виконані особисто здобувачем. Постановка задачі та обговорення результатів проведені із науковим консультантом д.х.н., проф. М.В. Вовком, окремих етапів роботи разом з д.х.н., проф. В.Г. Ненайденком (МДУ ім. М.В. Ломоносова, Росія), проф. Г.-В. Рошенталером (Jacobs University, м. Бремен, Німеччина) та проф. Жілазо І. (Інститут органічної та аналітичної хімії, м. Орлеан, Франція). Окремі етапи досліджень виконані у співпраці з к.х.н. Головач Н., к.х.н. Ткачуком В. М., к.х.н. Мельниковим С.В. (ІОХ НАН України), к.х.н. Грозав А. М.

(Буковинський державний медичний університет), к.х.н. Дяченко І.В., наук. співр. Реталью П. та Берто С. (Інститут органічної та аналітичної хімії, м. Орлеан, Франція). Квантово-хімічні розрахунки механізму органокаталітичної реакції арилтрифторометилкетімінів з ацетоном та відносних енергій конформерів тетрагідропіримідонів виконані у співробітництві з к.х.н. О.М. Нестеренком та д.х.н. О.Б. Роженком. Синтез конденсованих 3,4-дигідро-1,3-оксазин-2-онів та похідних N-(1-арил-2,2,2-трифтороетиліден)-карбамінової кислоти проведено в співпраці з провідним інженером Н.В. Мельниченко. Спектральні дослідження виконані спільно із к.х.н. В.В. Піроженком, к.х.н. І.Ф. Цимбалом та інженером В.В. Половинко. Рентгеноструктурні дослідження виконані у співпраці з д.х.н. О.М. Чернегою, к.х.н. Е.Б. Русановим, Ж. Ліном та проф. У. Кьорцем (Jacobs University, м. Бремен, Німеччина), а також к.х.н. С.В. Шишкіною (Інститут монокристалів НАН України).

Апробація роботи. Основні результати дисертаційної роботи доповідались на національних та міжнародних конференціях: XXI Українській конференції з органічної хімії (м. Чернігів, 2007 р.), XXXIX Конференції молодих вчених з органічної хімії та хімії елементоорганічних сполук (м. Київ, 2008 р.), Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю “Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів” (м. Львів, 2008 р.), XI Конференції молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України, присвяченій 90-річчю НАН України (м. Одеса, 2008 р.), Міжнародній конференції “Нові напрямки в хімії гетероциклічних сполук” (м. Кисловодськ, Росія, 2009 р.), Міжнародній конференції “Хімії азотовмісних гетероциклів” (“ХАГ-2009”, м. Харків, 2009 р.), II Міжнародній науковій конференції “Нові напрямки в хімії гетероциклічних сполук” (м. Железноводськ, Росія, 2011 р.), міжнародній молодіжній конференції “Каталіз в органічному синтезі” (м. Новочеркаськ, Росія, 2012 р.), V Всеукраїнській науковій конференції “Домбровські хімічні читання – 2012” (м. Ніжин, 2012 р.), IX Regular German-Russian-Ukrainian Symposium on Fluorine Chemistry (м. Київ, 2012 р.), VI міжнародній конференції “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” (м. Харків, 2012 р.), 17th European Symposium on Fluorine Chemistry (м. Париж, Франція, 2013 р.), XXIII Українській конференції з органічної хімії, присвяченої 95-річчю НАН України (м. Чернівці, 2013 р.), X Regular German-Russian-Ukrainian Symposium on Fluorine Chemistry (м. Берлін, Німеччина, 2014 р.), 5th International symposium on organofluorine compounds in biomedical, materials and agricultural sciences (“Bremen Fluorine Days”) (Bremen, Germany, 2016); 18th European symposium on fluorine chemistry (Kyiv, Ukraine, 2016); XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016); VII Українській конференції «Домбровські хімічні читання-2017» (м. Яремче, 2017); IX International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9) (Kyiv, 2017); XXXIII Науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (м. Київ, 2018); Journées de la section régionale centre-ouest (SCF) (La Rochelle, France, 2018); XXII International conference on organic synthesis (Florence, Italy, 2018); Le Studium conference: progress in organofluorine chemistry (Orléans, France, 2018); Carbohydrate and fluorine symposium (Poitiers, France, 2018); 8th International

conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles» (Kharkiv, Ukraine, 2018), XXV Українській конференції з органічної та біоорганічної хімії (м. Луцьк, 16-20 вересня 2019).

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано **28** статей у наукових фахових хімічних виданнях, з них **5** статей у наукових фахових виданнях України, **21** стаття у наукових періодичних виданнях інших держав та **2** роботи у публікаціях, які додатково висвітлюють результати досліджень. Отримано **1** патент України та **7** патентів України на корисні моделі. Опубліковано **29** тез доповідей на українських та міжнародних наукових конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, п'яти розділів, висновків та переліку використаних джерел (513 посилань). Основний зміст роботи представлений на 277 сторінках друкованого тексту. Робота містить 141 схему, 24 таблиці та 29 рисунків. Загальний обсяг дисертації 372 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Одним із загальних підходів до синтезу амінів, як принципово важливого класу органічних сполук, є пряме приєднання С-нуклеофільних реагентів до імінів, у тому числі і кетімінів. У останньому випадку має місце формування нового тетразаміщеного стереоцентру та утворення похідних хіральних α-третинних амінів, які неможливо або досить важко добути такими альтернативними способами як гідрогенування, відновлення або амінування. Структурний мотив α-третинних амінів, включаючи їх (гетеро)циклічні та функціональні похідні (у тому числі амінокислоти), зустрічається в багатьох біоактивних сполуках синтетичного та природного походження. На особливу увагу заслуговують похідні α-фтороалкіл-α-третинних амінів, фрагменти яких є структурними елементами ефективних інгібіторів β-секретази, оборотної транскриптази та моноацил гліцеролтрансферази, а також препарату Ефлорнітин для лікування африканського трипаносомозу. Тому як об'єкти дисертаційної роботи були обрані маловивчені типи ациклічних та гетероциклічних трифторометилкетімінів, які, завдяки своїй унікальній структурі, відзначаються особливою реакційною здатністю у взаємодіях із С-нуклеофілами та можуть виступати цінними субстратами в синтезі оригінальних ациклічних та гетероциклічних похідних α-третинних амінів із трифторометильною групою.

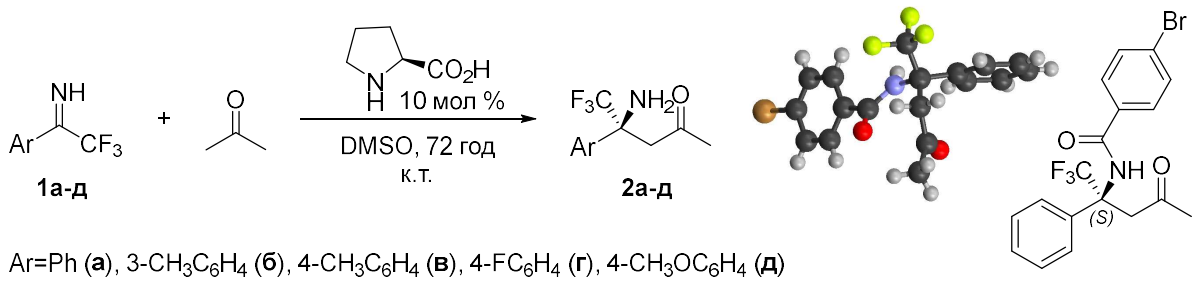
РЕАКЦІЇ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ДО АЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ

Електроноакцепторні властивості трифторометильного замісника приводять до зростання електрофільності кетімінів, які порівняно з альдімінами загалом є менш активними. Наявність іншої електроноакцепторної групи біля атома нітрогену чи карбону додатково може активувати C=N подвійний зв'язок. N-Незаміщені кетіміни привернули увагу лише останнім часом, але вперше їх дослідження в асиметричних реакціях поряд із вивченням N-ацилзаміщених похідних було започатковано саме в нашій науковій групі. Для вивчення реакцій С-нуклеофільного приєднання нам видавались особливо перспективними органокаталітичні процеси. В

останні десятиліття асиметричний органокаталіз набув справжнього розквіту і розвинувся в один з основних методів асиметричного синтезу, який має такі суттєві переваги як доступність органокаталізаторів та їх інертність до звичайних реакційних умов. В нашій роботі ми використали три типи органокаталітичних систем – вторинні аміни, органічні основи Бренстеда та Льюіса. Активація та асиметрична індукція в даних типах органокаталітичних перетворень залежить від утворення єнамінових інтермедіатів або тісних іонних пар відповідно. Таким чином нами було поєднано застосування оригінальних фторовмісних субстратів та органокаталітичних перетворень для синтезу нових похідних α-третинних амінів. В цьому напрямку досліджень перш за все були вивчені реакції унікальних стабільних трифторометилвмісних NH-кетімінів, які приводять до хіральних первинних амінів без використання стратегій захисту. Порівняна їх реакційна здатність з активованими N-ацилкетімінами та приділена особлива увага створенню енантіоселективних підходів до реалізації даної схеми.

Органокаталітична асиметрична реакція Манніха N-незаміщених арилтрифторометилкетімінів з ацетоном

З метою асиметричного синтезу нових фторовмісних похідних β-амінокетонів були досліджені асиметричні реакції Манніха арилтрифторометилкетімінів **1** з ацетоном в умовах каталізу природною оптично чистою амінокислотою – L-проліном. В результаті з високими виходами та оптичною чистотою були одержані *S*-(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-они **2**. Енантіомерна чистота одержаних продуктів **2**, виражена у показнику енантіомерного надлишку, становила 78-92% і визначалася методом ЯМР ^{19}F із застосуванням хірального зсуваючого реагенту – тріс[3-(гептафторобутирил)-L-камфорато]європію (III).



Ar=Ph (**а**), 3-$CH_3C_6H_4$ (**б**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**д**)

Методом рентгеноструктурного дослідження оптично чистої похідної *S*-(–)-4-бромо-N-[3-оксо-1-феніл-1-(трифторометил)бутил]-бензаміду була підтверджена абсолютна конфігурація переважного (*S*)-енантіомера. За допомогою квантово-хімічних розрахунків запропоновано будову перехідного стану (ПС) на стереоконтролюючій стадії процесу. Найнижча відносна енергія ПС відповідає орієнтації реагентів *Z-анти-E*. Досить велика різниця відносних енергій різних можливих перехідних станів передбачає високу енантіоселективність реакції, що узгоджувалось з експериментальними даними.

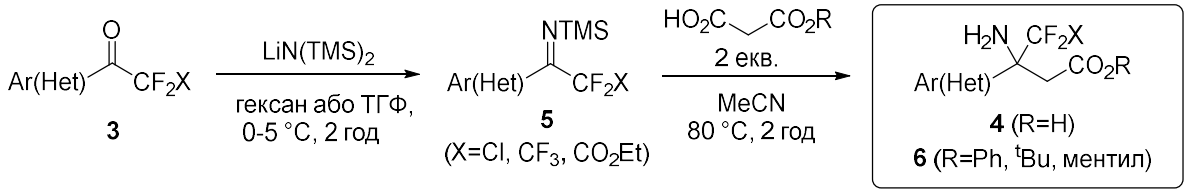
Декарбоксилювальна реакція приєднання малонової кислоти та її похідних до N-незаміщених арилфтороалкілкетімінів

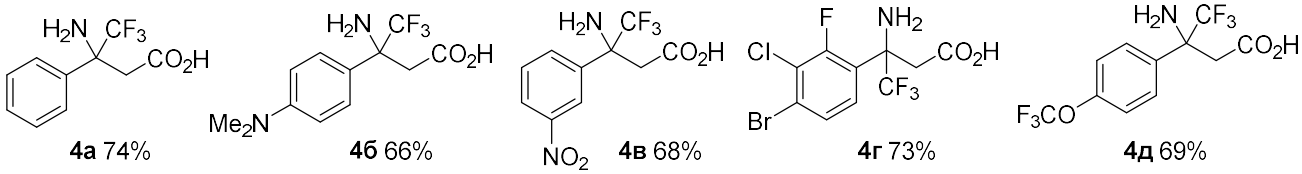
Декарбоксилювальне приєднання С-нуклеофілів та радикалів до С=С, С=N та С=О зв'язків займає вагоме місце серед сучасних методів створення нового С–С зв'язку. На відміну від поширених реакцій приєднання на основі нуклеофільних металоорганічних реагентів, декарбоксилювальний підхід відзначається низкою переваг, перш за все доступністю карбонових кислот як ключових реактантів та м'якими аеробними умовами реакції. Тому особливо цікавим варіантом С-нуклеофілів є похідні малонових кислот. Більшість простих β-амінокислот одержуються добре відомим методом Родіонова – декарбоксилювальним приєднанням малонової кислоти до згенерованих *in situ* з альдегідів та ацетату амонію відповідних NH-альдімінів. Даний метод, як і самі β-амінокислоти, має фундаментальне значення і широко використовується в практиці органічного синтезу, наприклад для добування ключового «білдинг-блоку» в синтезі анти-ВІЛ препарату Маравірок.

Однак, класичні умови реакції Родіонова не можуть бути поширені на трифторометилкетони **3**. Це пояснюється впливом трифторометильної групи, яка стабілізує проміжні геміаміналі, внаслідок чого не відбувається необхідного процесу дегідратації, утворення кетіміну та подальшого декарбоксилювального приєднання. Нами вперше показано, що фенілтрифторометилкетімін **1а**, який на відміну від NH-альдімінів є стабільним та доступним в чистому вигляді, легко реагує з малоновою кислотою з утворенням раніше важкодоступної 3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутанової кислоти **4а**.

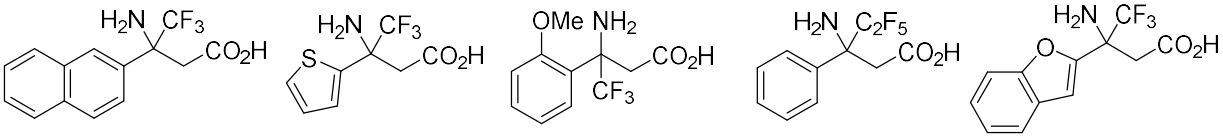
В розробленій новій модифікації реакції Родіонова використання чистих NH-кетімінів **1** не є необхідним, оскільки вони легко одержуються *in situ* з доступних N-триметилсилілкетімінів **5**, які в свою чергу кількісно отримуються з відповідних кетонів **3** дією гексаметилдисилазіду літію. Такий підхід є значно досконалішим, оскільки не потребує для отримання чистих NH-кетімінів **1** спеціальних токсичних або важкодоступних реагентів – трифтороацетонітрилу чи імінотрифенілфосфорану.

Метод відкриває доступ до широкого кола нових β-фтороалкіл-β-аміно-кислот **4**, а також їх естерів **6**. Його суттєвою перевагою є відсутність потреби в хроматографічній очистці продуктів. Механізм даної реакції, в якій вірогідно обидва субстрати виступають в ролі кислотного та основного каталізаторів, ускладнює реалізацію каталітичного асиметричного варіанту. Разом з тим асиметричний синтез цілком можливий методом наведеної хіральності з використанням оптично активних похідних малонової кислоти. Зокрема, (–)-ментиловий моноестер малонової кислоти приводить до помірного співвідношення діастереомерних продуктів (65:35), одначе мажорний ізомер **6в**, структура якого була визначена за допомогою РСД, легко виділяється в чистому вигляді методом кристалізації. Подальшим гідролізом з загальним виходом 22% вперше була синтезована енантіомерно чиста (*R*)-(–)-3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутанова кислота **4а** та описані її хірооптичні характеристики.

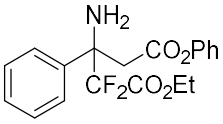




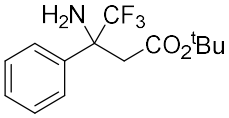
4а 74% **4б** 66% **4в** 68% **4г** 73% **4д** 69%



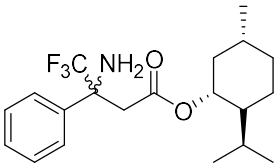
4е 70% **4є** 69 % **4ж** 71% **4з** 71% **4і** 68%



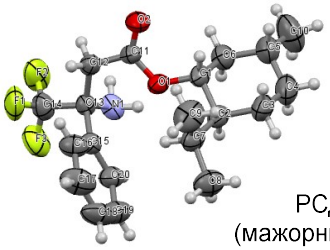
6а 31%



6б 74%



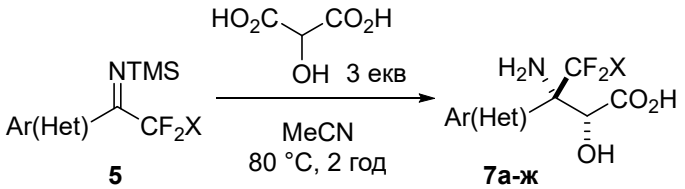
6в 75%
d.r. 65:35

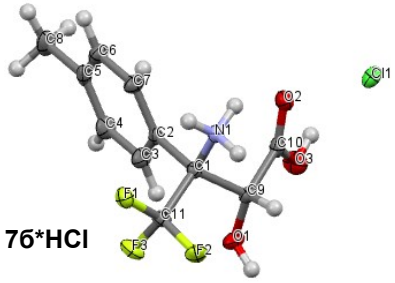


РСД **6в**
(мажорний ізомер)

α-Гідрокси-β-амінокислоти є елементами важливих природних сполук, а також зустрічаються як складові протиракових препаратів групи таксанів. Їх β-фтороалкілвмісні похідні були не відомі в літературі і є привабливими синтетичними об’єктами. Тому розроблена методологія конструювання β-амінокислот **4** була поширена на синтез їх α-гідроксизаміщених аналогів **7**. З цією метою в ролі С-нуклеофілу було використано гідроксималонову (тартронову) кислоту. Очікувані α-гідрокси-β-амінокислоти **7** були одержані у діастереомерно чистому вигляді після кристалізації з ацетонітрилу з виходами 33-39%.

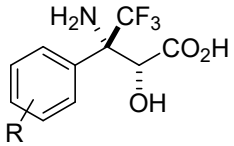
Відносна кофігурація переважного діастереомера **7б** була встановлена рентгеноструктурним дослідженням. Синтезовані сполуки **7** є першими рацемічними β-трифторометилвмісними аналогами ключового структурного елементу лікарського засобу Паклітаксел.



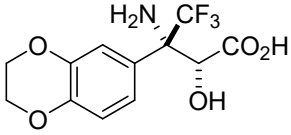


7б*HCl

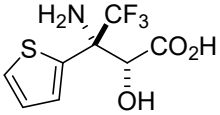
Приклади виділених чистих діастереомерів:



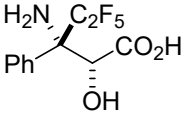
7: R = H (**а**) 39%
4-Me (**б**) 38%
4-Br (**в**) 34%
3-MeO (**г**) 36%
3-F (**д**) 33%



7е 35%

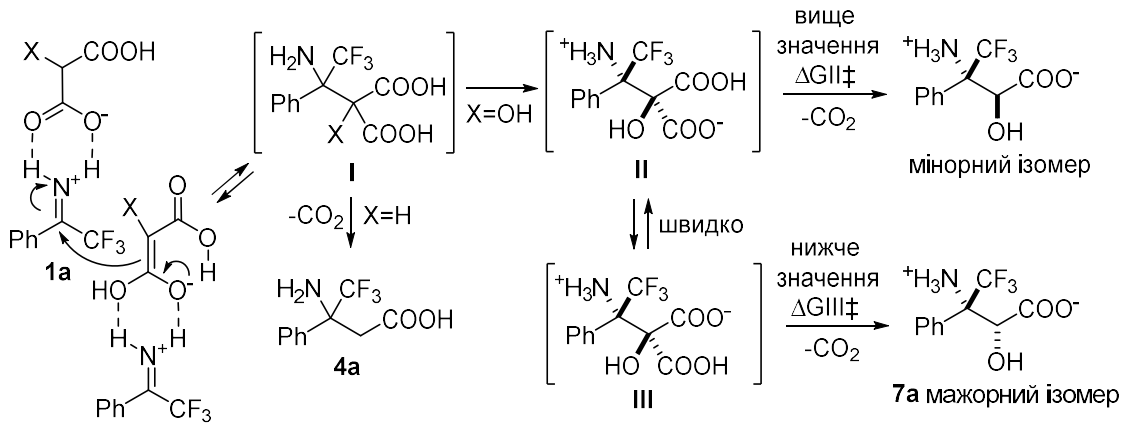


7є 36%



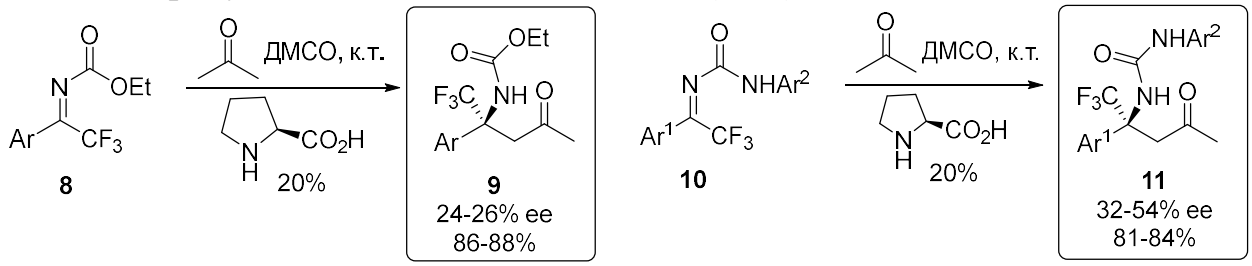
7ж 38%

На основі отриманих експериментальних даних запропонована механістична схема декарбоксилювального приєднання малонової та тартронової кислот до NH-кетімінів. Зазначимо, що ця реакція виявилась нечутливою до впливу органічних кислот та основ, зокрема трифторооцтової кислоти, трифлатної кислоти, піридину, триетиламіну та хіральних органічних основ. Ймовірно, що кетімін типу **1a**, який є органічною основою, здатний активувати α-положення малонової кислоти та її похідних з утворенням єнолят-аніона, який в свою чергу приєднується до іншої молекули кетіміну. Після цього відбувається необоротне декарбоксилювання через інтермедіат типу **I** з утворенням цільового продукту. У випадку тартронової кислоти утворення діастереомерних продуктів, згідно принципу Куртіна-Гамметта, визначається значеннями енергії активації для процесу декарбоксилювання інтермедіатів **II** та **III**, які стабілізовані водневими зв'язками між NH_3^+ та COO^- /COOH групами. Трансфер протона є швидким процесом, тому утворення інтермедіатів **II** та **III** є також швидким та оберненим, а етап декарбоксилювання є відносно повільнішим та необоротним.



Органокаталітичні реакції приєднання С-нуклеофілів за участю N-(трифторометилалкіліден)карбаматів та сечовин

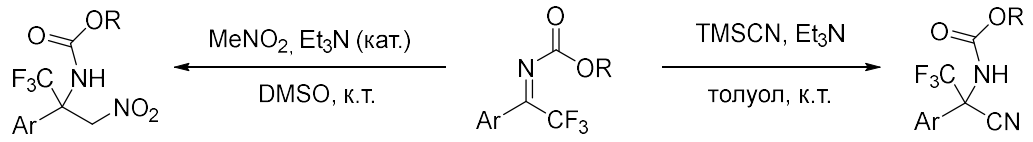
В асиметричній реакції Манніха за участю активованих кетімінів – похідних 1-арил-2,2,2-трифтороетиліденкарбамінової кислоти **8**, енантіоконтроль приєднання ацетону виражений в значно меншій мірі. Цільові карбамати **9** одержувались з енантіомерним надлишком до 26%. Цікаво, що використання споріднених за структурою N-алкіліденсечовин **10** як субстратів реакції Манніха приводить до відповідних продуктів **11** з помітно вищим *ee* (54%).



9, 10: Ar^1 = Ph (**а**); 4-FC_6H_4 (**б**); Ar^2 = Ph (**а**); 4-$MeOC_6H_4$ (**б**)

Продовжуючи дослідження з активованими кетімінами **8** також показано, що реакції нітро-Манніха з нітрометаном та Штрекера з TMSCN в органокаталітичних умовах є ефективним методами синтезу N-(2-арил-3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-

іл)карбаматів **12** та похідних α-амінонітрилів **13**, як перспективних фторовмісних будівельних блоків. Застосування хіральних біфункціональних органокаталізаторів в даних перетвореннях приводить до продуктів з низькою енантіоселективністю.

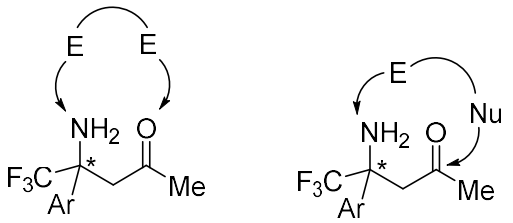


12 82-90% **8** **13**

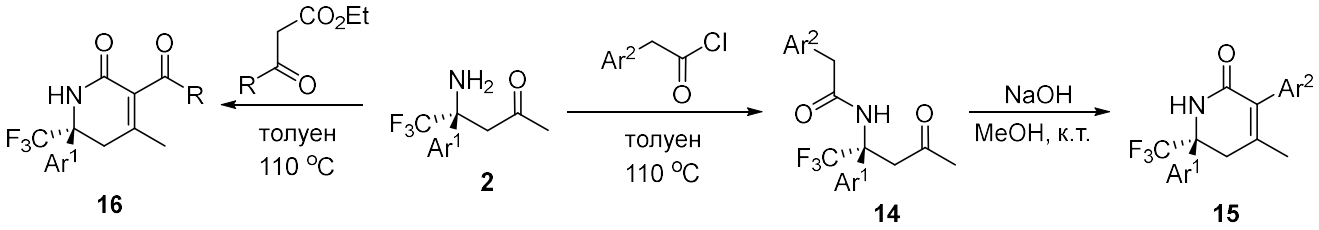
Ar = 4-FC_6H_4 (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**); R = Et, Ar = Ph (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**), 4-$MeOC_6H_4$ (**д**); R = t-Bu, Ar = Ph (**е**), 4-MeC_6H_4 (**є**)

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОДУКТІВ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ДО АЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ В СИНТЕЗІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ

Вперше одержані нами оптично активні β-трифторометил-β-амінокетони типу **2** містять дві функціональні групи (аміно та карбонільну) і тому є перспективними хіральними реагентами для дизайну та конструювання нітрогенвмісних гетероциклічних систем. Синтез трифторометилзаміщених хіральних гетероциклів є важливою синтетичною задачею, що пов'язано з відомою біоактивністю таких похідних. Однак дана проблема до теперішнього часу залишається актуальною, зважаючи на важкодоступність ефективних фторовмісних оптично чистих будівельних блоків та потребі в розробленні загальних методів їх одержання. β-Трифторометил-β-амінокетони є поліфункціональними реагентами, здатними до утворення різноманітних гетероциклічних структур за рахунок прямих циклоконденсацій з іншими біфункціональними системами (електрофільно-нуклеофільними та діелектрофільними) або постадійними перетвореннями. Слід відзначити, що карбоновий хіральний центр у вихідних субстратах, інтермедіатах та кінцевих гетероциклічних продуктах є четвертинно заміщеним. Це означає, що такі похідні є конфігураційно стабільними в хімічних перетвореннях, які не зачіпають даний структурний елемент.

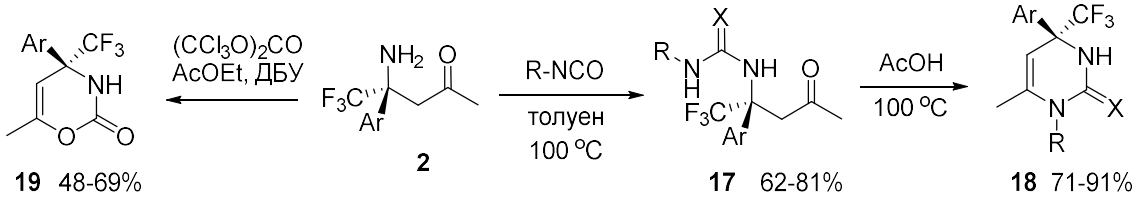


З метою синтезу фторовмісних хіральних 5,6-дигідропіридин-2(*1H*)-онів було досліджено ацилювання енантіозбагачених (*S*)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів **2** хлороангідридами арилоцтових кислот. Гетероциклізація отриманих амідів **14** в очікувані (*S*)-3,6-діарил-4-метил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-они **15** відбувається при дії 5%-ного розчину гідроксиду натрію в метанолі при кімнатній температурі. Термічною циклоконденсацією β-амінокетонів **2** з ацетооцтовим та трифтороацетооцтовим естерами були синтезовані енантіомерно збагачені (*S*)-6-арил-4-метил-3-(трифторо)ацетил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-они **16** (виходи 63-91%, *ee* 84-91% зберігається на рівні вихідного субстрату).



15: Ar^1 = Ph, Ar^2 = Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**б**); Ar^1 = 4-MeC_6H_4, Ar^2 = 4-$CF_3C_6H_4$ (**в**)
2,4-$Cl_2C_6H_3$ (**г**), Ph (**д**), Ar^1 = 4-FC_6H_4, Ar_2 = 2,4-$Cl_2C_6H_3$ (**е**), 4-MeC_6H_4 (**є**)
16: R = Me, Ar^1 = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**), 4-$MeOC_6H_4$ (**г**)
R = CF_3, Ar^1 = Ph (**д**), 4-MeC_6H_4 (**е**), 4-FC_6H_4 (**є**), 4-$MeOC_6H_4$ (**ж**)

Заміщені 3,4-дигідропіримідини та 3,4-дигідрооксазини є привабливими скефолдами для дизайну нових біоактивних сполук. Перші є основою так званих піримідинів Біджинеллі, серед яких знайдені похідні з антибактеріальною, противірусною, протизапальною та антигіпертензивною активністю, ефективні інгібітори KSP і FATP4, а також блокатори кальцієвих іонних каналів. Встановлено, що (*S*)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-они **2** реагують з арилізоціанатами при кип'ятінні в безводному бензолі з утворенням з високими виходами дизаміщених сечовин **17**. Останні при нагріванні в крижаній оцтовій кислоті дають (*S*)-4-арил-4-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2(*1H*)-они **18**.

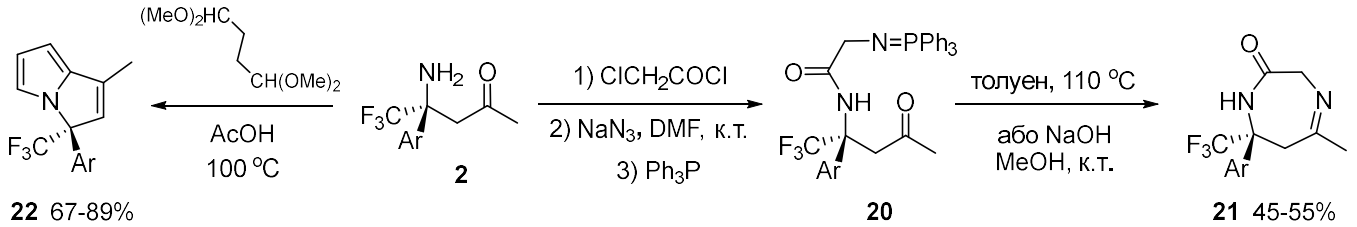


18: Ar = Ph, R = 4-FC_6H_4 (**а**), 4-ClC_6H_4 (**б**), 3,4-$Cl_2C_6H_3$ (**в**), 3-$CF_3C_6H_4$ (**г**), 4-Me-3-ClC_6H_3 (**д**); Ar = 4-MeC_6H_4,
R = 4-ClC_6H_4 (**е**), 3,4-$Cl_2C_6H_3$ (**є**); Ar = 4-FC_6H_4, R = 4-Me-3-ClC_6H_3 (**ж**), 4-трет-BuC_6H_4 (**з**); Ar = Ph, R = н-Bu (**і**)
19: Ar = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-$MeOC_6H_4$ (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**)

У той же час взаємодія β-амінокетонів **2** з трифосгеном в етилацетаті в присутності ДБУ супроводжується утворенням (*S*)-3,4-дигідрооксазин-2-онів **19**. Знайдено, що при використанні триетиламіну як основи та каталізатора основними продуктами реакції є проміжні нециклічні ізоціанати.

Гетероциклічна система 1,4-діазепіну є фармакологічно цінним хемотипом у медичній хімії. Хіральні представники таких гетероциклів з фтороалкільними замісниками в α-положенні до ендоциклічного нітрогену діазепінового циклу залишались невивченими. Встановлено, що 7-трифторометил-1,3,6,7-тетрагідро-2*H*-1,4-діазепін-2-они можуть бути одержані двома препаративними шляхами – термічною циклізацією імінофосфоранів **20** внаслідок внутрішньомолекулярної аза-реакції Віттіга або їх лужним гідролізом у відповідні аміни, які не виділяються і спонтанно циклізуються в цільові продукти **21**.

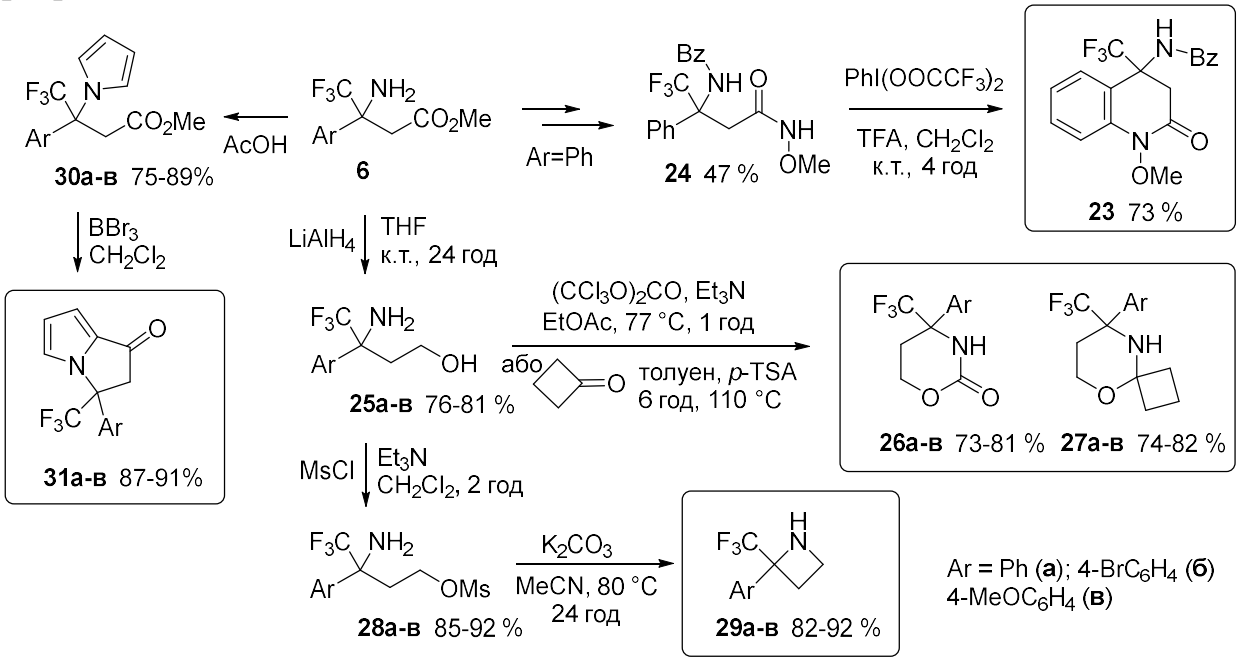
Енантіомерно збагачені β-трифторометил-β-амінокетони **2** при короткочасному кип’ятінні у присутності 2,5-диметокситетрагідрофурану в оцтовій кислоті приводять до (*S*)-3-арил-1-метил-3-трифторометил-3*H*-піролізинів **22** з виходами 67-89% та *ee* 72-87%. Інтермедіатами реакції є β-піролокетони, які легко зазнають внутрішньомолекулярної електрофільної циклізації за участю α-положення пірольного циклу.



20, 21: Ar = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**), 4-$MeOC_6H_4$ (**г**)

Синтези на основі 3-аміно-3-(гет)арил-3-фтороалкілпропанових кислот

β-Трифторометил-β-аміноестер **6г** був використаний в ролі вихідної сполуки для синтезу першого представника 4-аміно-4-(трифторометил)-3,4-дигідрохінолін-2(*1H*)-онів **23**, аналога відомих інгібіторів вірусної оборотної транскриптази. Ключовою в розробленому методі стала електрофільна гетероциклізація N-метоксиаміду **24** у присутності біс(трифтороацетату) фенілйоду та трифторооцтової кислоти.



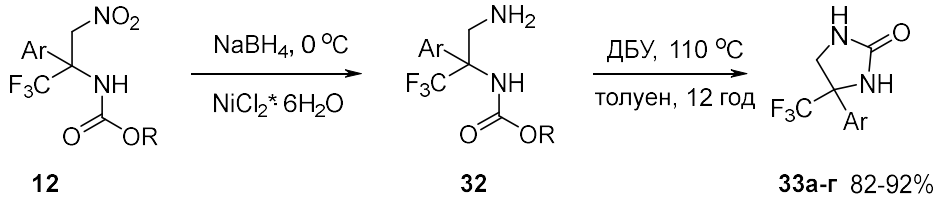
Аміноспирти **25** виявились зручною платформою для конструювання трифторометилвмісних 1,3-оксазинів **26** та привабливих спіроциклічних систем **27**. Сполуки **25** в реакції з мезилхлоридом хемоселективно давали виключно продукти О-мезилювання **28**, нагрівання яких в ацетонітрилі у присутності карбонату калію неочікувано приводило до раніше невідомих трифторометилзаміщених азетидинів **29** із виходами 89–92%.

Гетероциклічні сполуки на основі азетидину мають величезне поширення у медичній хімії як похідні β-лактамів. Використання повністю відновленої форми цієї чотиричленної гетероциклічної системи в контексті пошуку біоактивних сполук частково стримується проблемою обмеженого доступу. Тому нові препаративні підходи до синтезу азетидинів, тим більше їх фторовмісних представників, є цінним методологічним результатом. Аміногрупа естерів **6** також реагує з 2,5-диметокситетрагідрофураном в умовах реакції Клауссона-Кааса з утворенням

β-(N-піроліл)карбоксилатів **30** із виходами 75–89%. Синтез похідних 3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-1-ону **31** внутрішньомолекулярною циклоконденсацією сполук **30** в даному випадку був реалізований обробкою надлишком броміду бору.

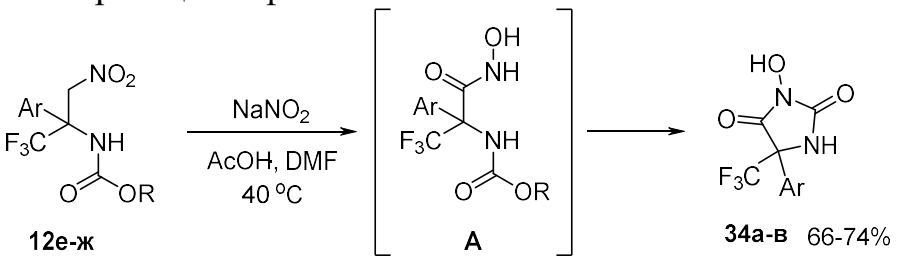
Синтези на основі N-захищених амінонітроалканів та амінонітрилів

Враховуючи той факт, що *β*-нітроаміни є очевидними попередниками для одержання віцинальних діамінів, було вивчено відновлення сполук **12** в N-(3-аміно-2-арил-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбамати **32**. Внутрішньомолекулярну циклізацію останніх вдалося здійснити нагріванням в толуолі в присутності ДБУ. Таким чином були синтезовані 4-арил-4-трифторометилімідазолідин-2-они **33** із виходами 82-92%.



33: Ar = Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**б**), 4-MeC_6H_4 (**в**), 4-$MeOC_6H_4$ (**г**)

Знайдено, що нітрокарбамати типу **12** при дії нітриту натрію в ДМФА в присутності оцтової кислоти неочікувано дають похідні N-гідроксигідантоїнів **34**. Ймовірними інтермедіатами в даному перетворенні є гідроксамові кислоти типу **A**, що в умовах реакції втрачають *трет*-бутоксильну функцію і зазнають циклізації в кінцеві гідантоїни. Описана послідовність перетворень може розглядатись як один з варіантів оксидативної реакції Нефа.

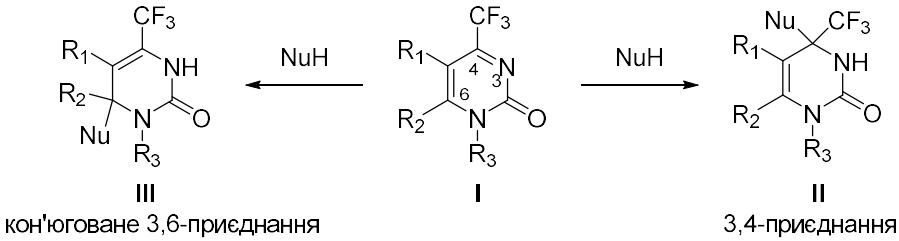


34: Ar = Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**б**), 4-MeC_6H_4 (**в**)

РЕАКЦІЇ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ДО ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ

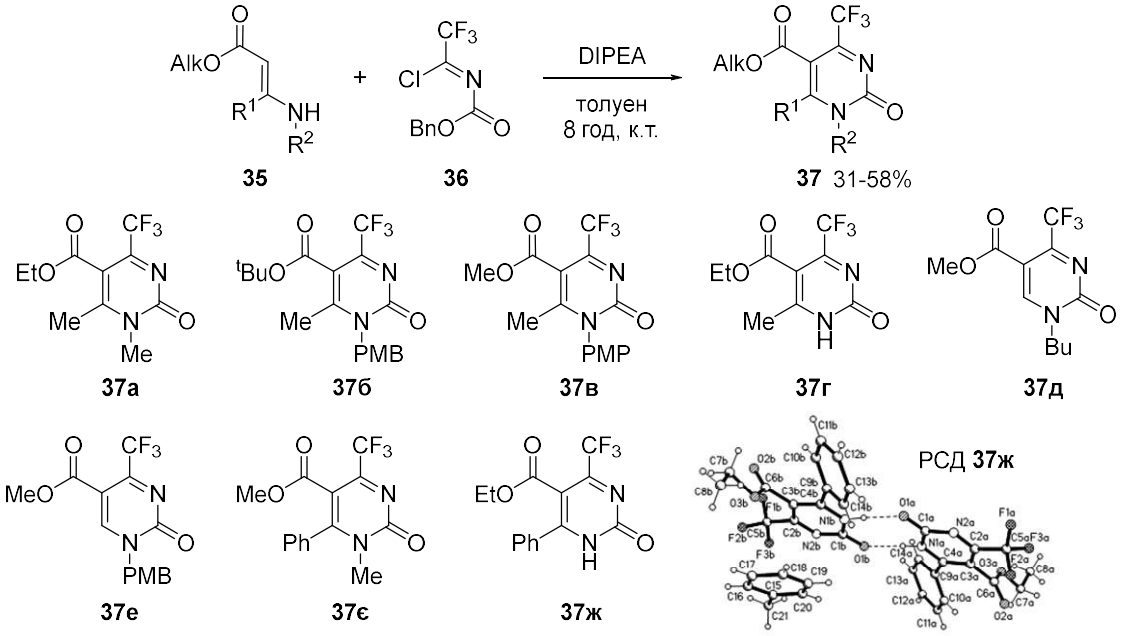
До іншого специфічного типу трифторометилкетімінів можна віднести системи, в яких реакційноздатний подвійний зв'язок C=N є елементом гетероциклу. Проведений глибокий аналіз літератури строго вказував на те, що прості 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-они типу **I** залишались практично недослідженими як електрофільні субстрати в реакціях з С-нуклеофілами. Введення електроноакцепторної трифторометильної групи у положення 4 ядра піримідону надає даній гетероциклічній системі виражених електрофільних властивостей. Додатково до класичного ендоциклічного кетімінного фрагмента в таких системах міститься ще один електрофільний центр (положення 6) в результаті π-кон'югації

між ендоциклічними зв'язками C=N і C=C. Нуклеофільна атака на вказані зв’язки може приводити до ізомерних адуктів – хіральних похідних дигідропіримідин-2(1*H*)-онів типу **II** та **III**. Дані про подібні реакції приєднання та їх регіоселективність, тим більше про можливу енантіоселективність та каталіз в цих перетвореннях, в літературі були практично відсутні.



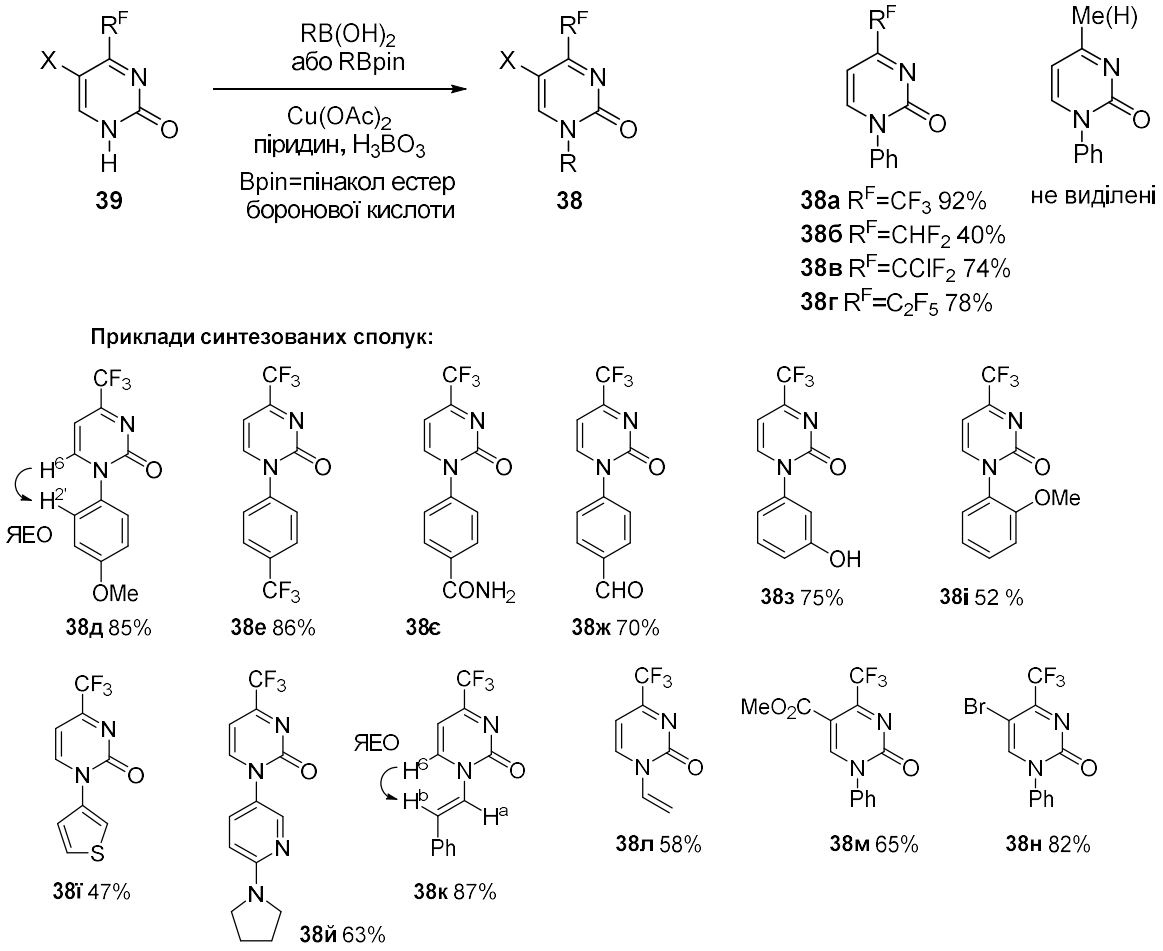
Нові підходи до синтезу 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-онів

Оскільки до початку наших досліджень було описано досить обмежене коло похідних 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів, було вирішено розробити декілька нових підходів до синтезу раніше важкодоступних представників даного типу сполук. Для досягнення цієї мети була запропонована нова стратегія побудови піримідинового циклу за принципом [3+3]-циклоконденсації, яка раніше була успішно апробована для одержання сполук Біджинеллі. Розроблений метод полягає у взаємодії бінуклеофільних β-амінокротонатів з 1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліденкарбаматами у присутності органічної основи та дозволяє отримувати відповідні заміщені 4-трифторометил-2-оксопіримідинкарбоксилати, причому із можливістю широкої варіації замісників R^1 та R^2. Регіонаправленість нової гетероциклізації та структура одержаних продуктів була надійно встановлена рентгеноструктурним дослідженням.



З метою синтезу раніше недоступних похідних 5,6-незаміщених 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів **38** з арильними(гетарильними) та алкенільними замісниками у положенні N1 піримідинового циклу були досліджені

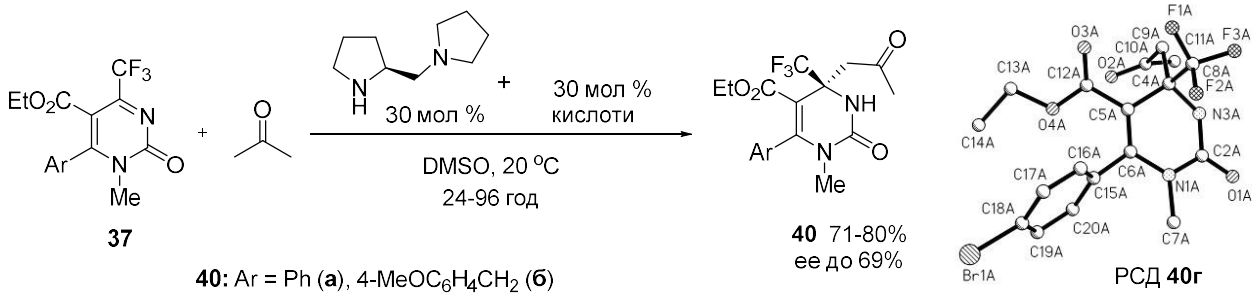
каталітичні реакції C–N-сполучення за участю N-незаміщених піримідин-2(1*H*)-онів **39**. В умовах реакції Ульмана ми зіткнулись з низькою ефективністю прямого арилювання таких субстратів арилгалогенідами. Ймовірно, що специфічний для даного перетворення жорсткий температурний режим є малосумісним з вираженими електрофільними властивостями кетімінного фрагмента. Встановлено, що успішне N1-хемоселективне арилювання, гетарилювання та алкенілювання є можливим в умовах реакції Чана-Еванса-Лама з використанням (гет)арилборонових та алкенілборонових кислот, а також їх боронпінаколатних естерів в присутності добавки борної кислоти. Будова продуктів **38** була підтверджена за допомогою ЯЕО. Метод толерує чутливі функціональні групи в бороорганічному реагенті, зокрема карбоксамідну, гідроксильну, альдегідну та інші, а також функціональний замісник в положенні 5 вихідного піримідону **39**. Виявилось, що наявність фторалкільної групи в положенні 4 є важливим структурним фактором для реалізації реакції Чана-Еванса-Лама, оскільки відповідні метил- та незаміщені аналоги не приводили до бажаних продуктів.



Контроль регіо- та енантіоселективності в асиметричному органокаталітичному приєднанні ацетону до 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-онів

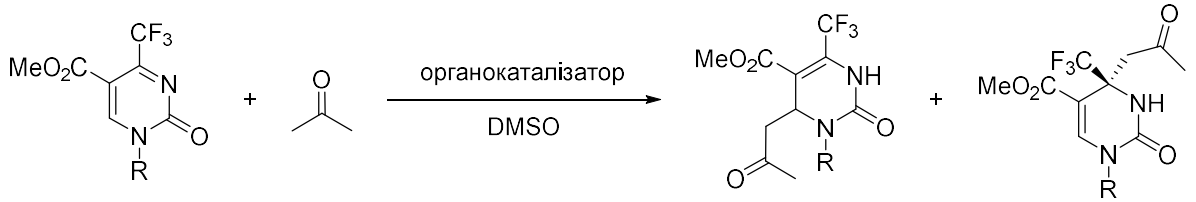
Нами вперше детально вивчені асиметричні органокаталітичні реакції Манніха за участю 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів та ацетону як нуклеофільної компоненти. На першому етапі були систематично досліджені

6-заміщені субстрати **37**, які схильні взаємодіяти з нуклеофільним реагентом тільки по активованому трифторометильною групою більш електрофільному положенню 4 піримідинового циклу. Перетворення полегшується введенням арильних груп в положення 6, однак використання L-проліну як органокаталізатора приводило практично до рацемічних продуктів **40** незалежно від умов реакції. 6-Фенілзаміщений піримідон **37є** був використаний як модельний субстрат для пошуку більш ефективного органокаталізатора. Таким виявився хіральний діамін (*S*)-ПМП, що давав відповідний продукт приєднання за Манніхом **40а** з *ee* 42%. Виявилось, що додавання до (*S*)-ПМП каталітичної кількості ПТСК, оцтової, винної або бензойних кислот дає кращі результати в органокаталітичній реакції у порівнянні з (*S*)-ПМП у вигляді вільної основи, значення *ee* для деяких субстратів досягало 69%. Конфігурацію мажорного енантіомера було визначено рентгеноструктурним дослідженням на прикладі оптично чистої бромозаміщеної похідної **40г**. Таким чином, каталітична добавка кислоти підвищує енантіоселективність реакції, а оптимальної добавкою є проста нехіральна бензойна кислота.



40: Ar = Ph (**а**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**б**)
4-ClC_6H_4 (**в**), 4-BrC_6H_4 (**г**), 3-$MeOC_6H_4$ (**д**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**е**)

Наступний етапом стало вивчення приєднання ацетону в органокаталітичних умовах до 6-незаміщених 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів **37**. Для таких субстратів можливе класичне 3,4-приєднання ацетону за схемою реакції Манніха і додатково конкуруюче кон'юговане 3,6-приєднання за Міхаелем. Знайдено, що співвідношення регіоізомерів контролюється природою використаного хірального органокаталізатора, температурою та часом реакції. Рацемічні адукти Міхаеля **41** можна отримати з високими виходами при каталізі L-проліном в умовах, які характерні для кінетичного контролю рівноважних процесів – при пониженій температурі та короткому проміжку часу.



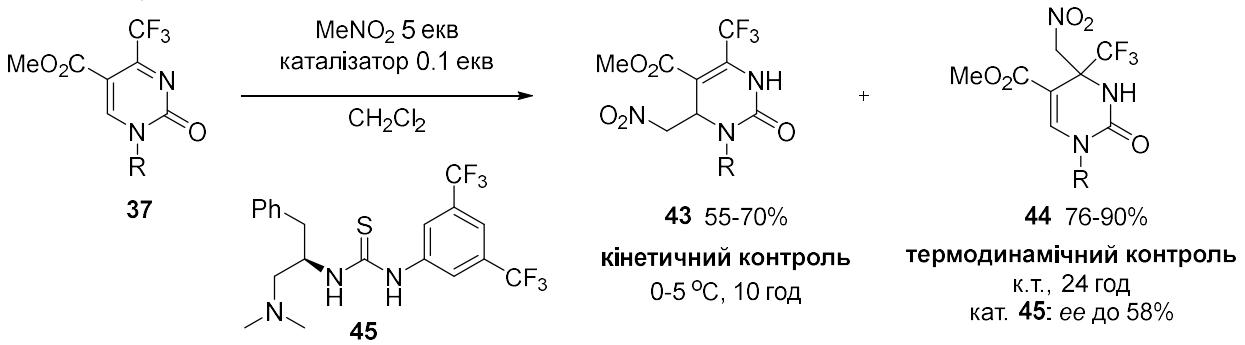
41, 42: R = 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**а**), 4-$EtOC_6H_4CH_2$ (**б**), 4-$MeOC_6H_4(CH_2)_2$ (**в**), 2,4,6-$(MeO)_3C_6H_2CH_2$ (**г**), 4-$MeOC_6H_4$ (**д**), 4-ClC_6H_4 (**е**), 4-BrC_6H_4 (**є**)

Експонування реакційної суміші впродовж 2-3 днів при кімнатній температурі приводить до повного перегрупування адуктів Міхаеля в стійкі продукти Манніха **42**. При використанні (*S*)-ПМП з добавкою бензойної кислоти та без добавки селективно виділити кінетичний адукт не вдається. В даному випадку були одержані виключно продукти типу **42**, які мали енантіомерну чистоту до 66%.

Таким чином, в умовах термодинамічного контролю рацемічні кінетичні продукти Міхаеля перегруповуються в енантіозбагачені продукти Манніха в присутності хіральних діамінів як органокаталізаторів.

Регіоселективне приєднання нітрометану до 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів

Врахувавши особливості регіоконтролю в реакції Манніха, були знайдені умови ефективного регіоселективного синтезу продуктів приєднання нітрометану до піримідонів **37**. При кімнатній температурі субстрати **37** дають продукти приєднання за нітро-Манніхом **44**. Реакція каталізується органічними основами Бренстеда. Однак при низькій температурі (5 °C) переважно утворюються ізомерні продукти кон'югованого приєднання **43**. Підвищення температури до кімнатної з часом приводить до повного перетворення нестійких сполук **43** в термодинамічно стабільні адукти **44**.



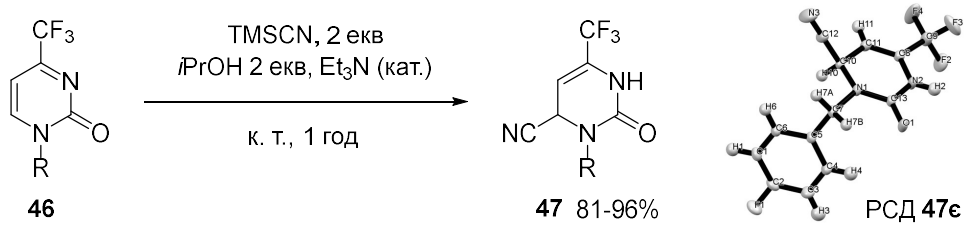
43,44: R = Ph (**а**), 4-ClC$_6$H$_4$ (**б**), 4-BrC$_6$H$_4$ (**в**), 4-MeOC$_6$H$_4$ (**г**), 4-MeOC$_6$H$_4$CH$_2$ (**д**), 4-MeOC$_6$H$_4$CH$_2$CH$_2$ (**е**)

В присутності біфункціональних хіральних основ Бренстеда як органокаталізаторів, наприклад похідної тіосечовини **45**, в яких каталітична дія основи Бренстеда підсилюється утворенням водневих зв'язків з субстратом за рахунок тіосечовинного фрагмента, стало можливим виділення адуктів типу **44** в енантіомерно збагаченій формі з *ee* до 58%. Практично необоротне енантіоселективне утворення адуктів типу нітро-Манніха є наслідком їх високої термодинамічної стабільністі. Для підтвердження цього припущення була вирахувана відносна енергія ізомерних молекул **43а** і **44а**. Знайдено, що теоретичне ΔG досягає 2.42 ккал/моль (базис B3LYP def2-TZVP).

Гідроціанування 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів

Селективне приєднання ціановодню до гетероциклічних кетімінів потенційно приводило б до унікальних похідних гетероциклічних амінокислот. Тому виявлені особливості С-нуклеофільного приєднання були поширені на ціанід-аніон. Модельний експеримент було проведено з використанням 5,6-незаміщеного піримідону **46а** та TMSCN як джерела ціанід-аніону в толуені в присутності

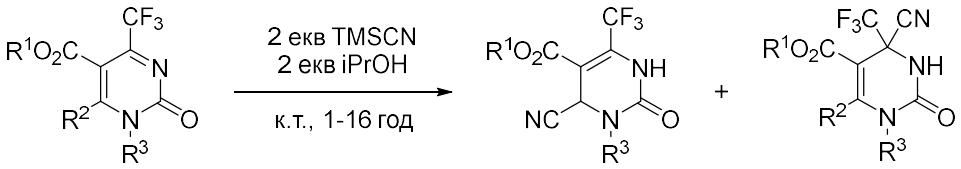
ізопропанолу. Знайдено, що каталітична кількість органічної основи була абсолютно необхідною для ініціації реакції. Через 5 хв перемішування при кімнатній температурі важкорозчинна вихідна сполука повністю розчиняється і за декілька хвилин спостерігається швидке осадження 3-метил-2-оксо-6-трифторометил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-нітрилу **47а** у вигляді білого об'ємного осаду з майже кількісним виходом. Скринінг умов реакції показав, що використання інших джерел ціанід-іона та полярніших розчинників приводить до сумішей ізомерів, а довша витримка реакції в усіх випадках – до осмолення реакційної суміші.



47: R=Me (**а**), Me_2CHCH_2 (**б**), $CH_2{=}CHCH_2$ (**в**), n-Bu (**г**), Bn (**д**)
4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**е**), 4-$FC_6H_4CH_2$ (**є**), Ph(Me)CH (**ж**)

Використовуючи оптимальні умови було синтезовано та спектрально охарактеризовано низку нітрилів типу **47**. Їх будова надійно підтверджена методом РСД. Адукти **47** є твердими речовинами, які зберігаються тривалий час, але легко відщеплюють ціановодень в розчині під дією основ та при нагріванні.

В розглянутій реакції триетиламін виступає в ролі основи Льюіса. Механізм каталізу полягає у активації TMSCN з наступним триметилсилілуванням атома оксигену карбонільної групи. Надалі кон'юговане приєднання ціанід-аніона та зняття TMS-групи у присутності ізопропанолу приводить до продуктів кон'югованого гідроціанування. Приєднання ціаніду є кінетично контрольованим і оборотним, тому для досягнення ефективного зміщення рівноваги в бік цільових продуктів **47** (або **48**) необхідною умовою є їх вихід з рівноважного процесу шляхом утворення осаду. Взаємодія піримідону **46а** з вільним ціановоднем є виражено оборотною та неселективною. Регіоселективне утворення стабільних продуктів Штрекера **49** за схемою 3,4-приєднання є можливим тільки з найбільш активними субстратами **37**, що містять естерну групу, та при заміні розчинника на більш полярний ізопропанол.



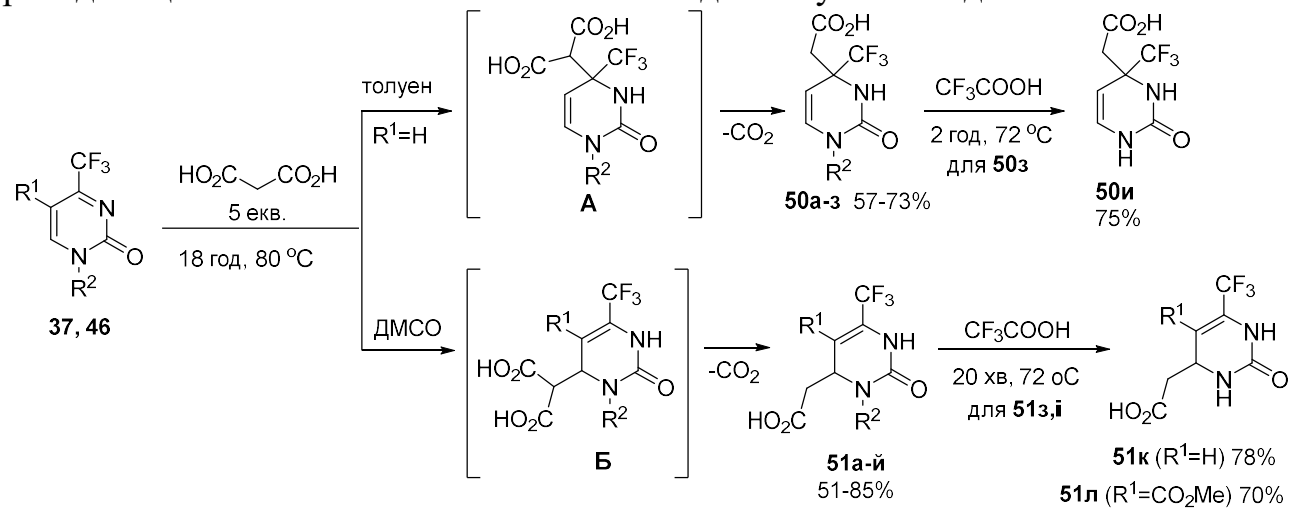
48: R^1=Me, R^3=$EtOC_6H_4CH_2$
49: R^1=Et, R^3=Me, R^2=Me (**а**), Ph (**б**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**в**)
R^1=Me, R^2=H, R^3=$EtOC_6H_4CH_2$ (**г**), R_3=$EtOC_6H_4CH_2$ (**д**)

Реакції декарбоксилювального приєднання до 4-трифторометил-піримідин-2(1*H*)-онів

Декарбоксилювальні реакції приєднання до альдегідів та імінів є ефективною синтетичною стратегією подовження карбонового ланцюга. Однак застосування

гетероциклічних трифторометилкетімінів як електрофільних субстратів у цій реакції залишалось малодослідженим. На модельному 1-метил-4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-оні **46а** вперше показано, що регіоселективність С-нуклеофільного декарбоксилювального приєднання контролюється вибором розчинника. Реакція з малоновою кислотою в високополярному ДМСО у присутності триетиламіну як основи Бренстеда супроводжується утворенням виключно продукту приєднання за Міхаелем. Натомість зниження полярності розчинника приводить до переважного утворення ізомерного продукту Манніха. Протилежна поведінка субстратів в різних середовищах пояснюється більшою стабільністю кінетичного адукта **А** в менш полярному розчиннику у порівнянні з інтермедіатом **Б**, що узгоджується з літературними даними.

Таким чином, поширюючи знайдене перетворення на ряд доступних субстратів **37** та **46** нам вдалось регіоселективно з високими виходами отримати серії ізомерних похідних дигідропіримідилоцтових кислот. При проведенні реакції в толуені одержані відповідні продукти декарбоксилювального приєднання за Манніхом **50** з різними N1-алкільними замісниками. Однак субстрати типу **37** з естерною групою в положенні 5 приводили до сумішей ізомерів, які не розділялись. Заміна толуолу на ДМСО за однакових умов дозволила одержати ряд ізомерних піримідилоцтових кислот **51** з високими виходами в усіх випадках.

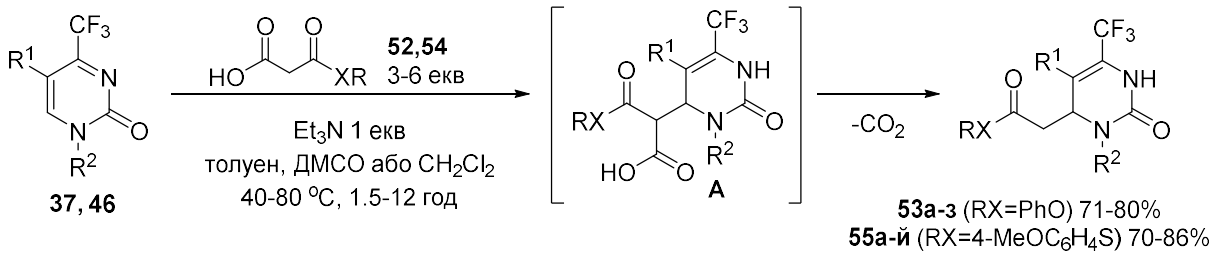


50, 51: R^1 = H, R^2 = Me (**а**), Et (**б**), n-Bu (**в**), i-Bu (**г**), $MeOCH_2CH_2$ (**д**), $CH_2=CHCH_2$ (**е**), Bn (**є**), 4-$FC_6H_4CH_2$ (**ж**) 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**з**); **51:** R^1 = CO_2Me, R^2 = 4-$FC_6H_4CH_2$ (**и**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**і**), 4-ClC_6H_4 (**ї**), 4-$MeOC_6H_4$ (**й**)

1N-Незаміщені субстрати є нереакційноздатними в описаних вище умовах. Тому з метою синтезу 1N-незаміщених продуктів **50и** та **51к,л** запропоновано альтернативний підхід, який полягав у відщепленні N1-PMB або N1-фенетильної групи сполук **50з** та **51з,і** відповідно при нагріванні в трифтороцтовій кислоті.

На наступному етапі роботи досліджувалась реакція декарбоксилювального приєднання монофенілмалонату **52** до піримідонів **37,46**. Перетворення відбувається лише у присутності триетиламіну (1 екв) як органічної основи та приводить до продуктів кон'югованого приєднання **53а-з**. Головною особливістю реакційної поведінки моноестеру **52** є висока регіоселективність, оскільки продукт типу Манніха був зафіксований лише в слідових кількостях незалежно від взятого

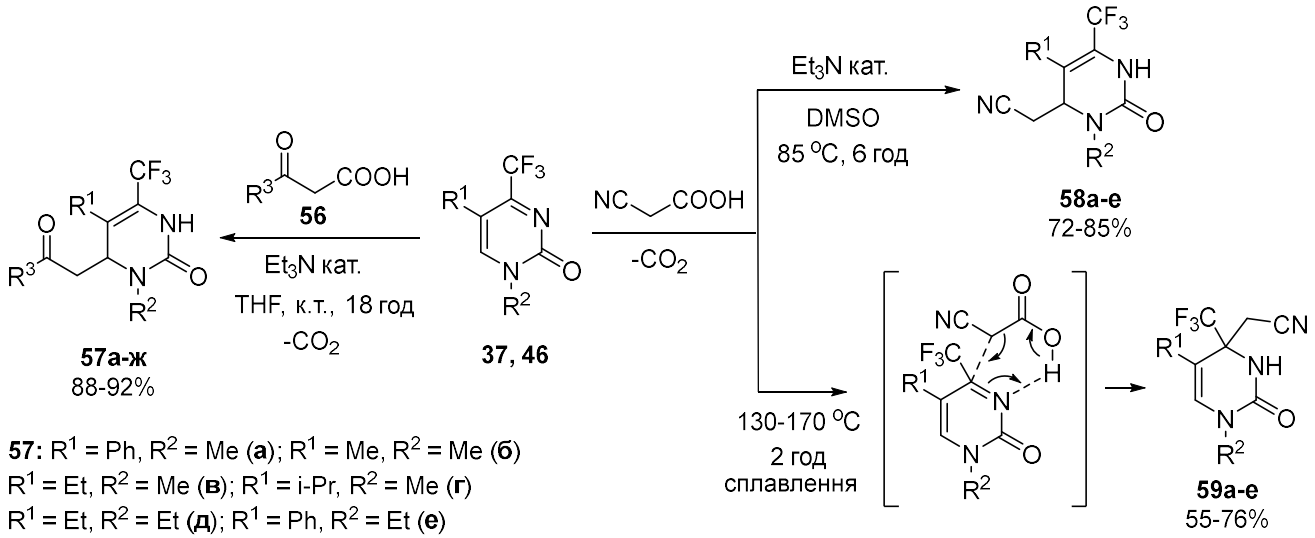
розчинника. Ймовірно, що в даному випадку кінетичний інтермедіат **A** є набагато менш стійким і швидко декарбоксилюється в цільовий продукт типу Міхаеля.



53,55: R^1 = H, R^2 = Me (**а**); CH_2=$CHCH_2$ (**б**); Bn (**в**); 4-$FC_6H_4CH_2$ (**г**); 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**д**)
R^1 = CO_2Me, R^2 = 4-$FC_6H_4CH_2$ (**е**); 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**є**); 4-ClC_6H_4 (**ж**); 4-$MeOC_6H_4$ (**з**)
55: R^1 = H, R^2 = Et (**и**); n-Bu (**і**); i-Bu (**ї**); $MeOCH_2CH_2$ (**й**)

Отримані результати показали значну залежність успішності реакції від характеру заміщення субстрату. Так, наявність N-алкільних (особливо об'ємних) замісників у сполуках **46** викликає помітну дезактивацію субстрату та зниження конверсії. З наведених даних випливає, що електронні ефекти та вплив стеричних перешкод замісника у положенні N1 вихідного субстрату у випадку приєднання мономалонату є вагомішими ніж у випадку реакції з малоновою кислотою. Використання більш нуклеофільного монотіоестеру **54** (XR=4-$MeOC_6H_4S$) дозволяє подолати дане обмеження і відповідні тіоестери дигідропіримідинілоцтових кислот **55а-й** були виділені з високими виходами у всіх випадках.

β-Кетокислоти **56** є іншими зручними С-нуклеофільними реагентами для декарбоксилювального приєднання. В аналогічних умовах в присутності органічної основи нами були одержані продукти Міхаеля **57**, які не вдавалось отримати в аналогічних органокаталітичних реакціях прямого приєднання кетонів, окрім ацетону.



57: R^1 = Ph, R^2 = Me (**а**); R^1 = Me, R^2 = Me (**б**)
R^1 = Et, R^2 = Me (**в**); R^1 = i-Pr, R^2 = Me (**г**)
R^1 = Et, R^2 = Et (**д**); R^1 = Ph, R^2 = Et (**е**)
R^1 = i-Pr, R^2 = 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**є**); R^1 = Ph, R^2 = 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**ж**)
58, 59: R^1 = H, R^2 = Me (**а**); R^1 = H, R^2 = Et (**б**), CH_2=$CHCH_2$ (**в**), Bn (**г**)
R^1 = CO_2Me, R^2 = 4-$FC_6H_4CH_2$ (**д**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**е**)

Тому даний приклад демонструє синтетичну цінність декарбоксилювального підходу, який дозволяє уникнути використання сильних основ для генерації карбаніонів і при цьому характеризується високою регіоселективністю. Аналогічна поведінка характерна і для ціаноцтової кислоти, яка давала похідні

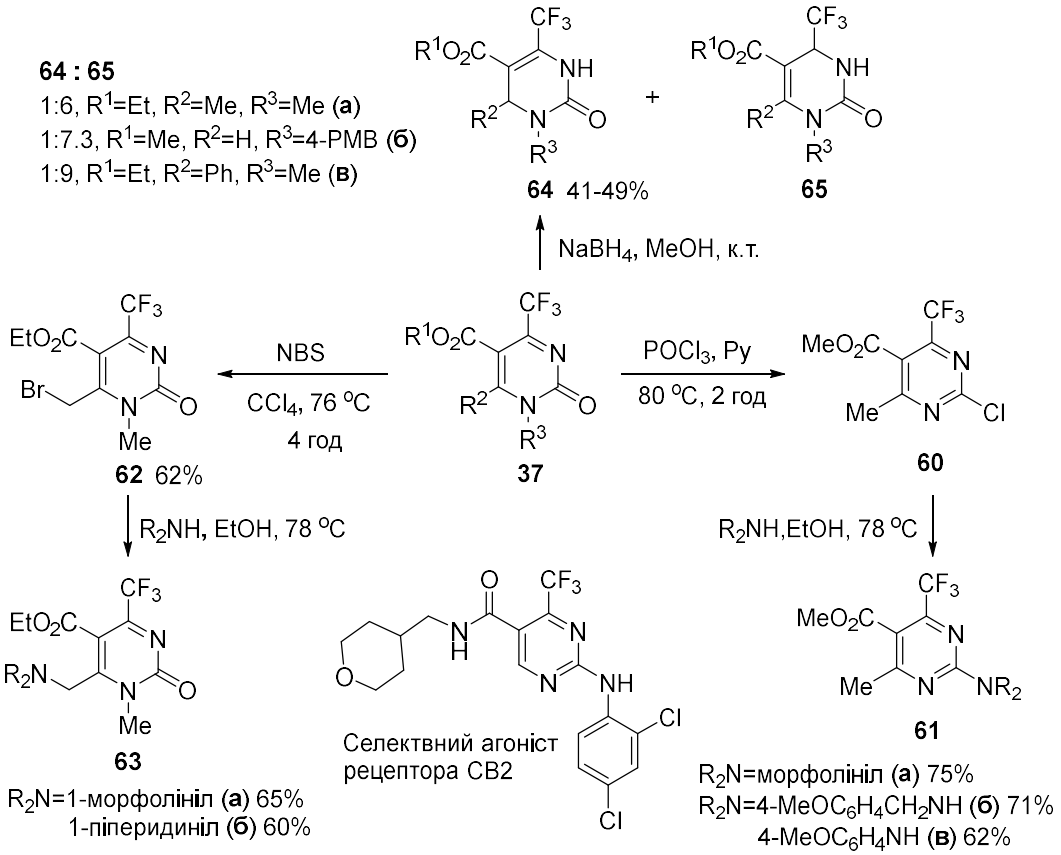
піримідилацетонітрилу **58** за присутності органічної основи. Цікаво, що при сплавленні реагентів у відсутності основи спостерігається селективне утворення ізомерних продуктів приєднання по C=N зв'язку **59**. Даний факт можна пояснити зміною механізму реакції, який можливо реалізується через синхронне приєднання-декарбоксилювання.

ПОСТФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ПРОДУКТІВ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ДО ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ АНАЛОГІВ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ

Широкі можливості варіації замісників поряд з наявністю функціональних груп в досліджених гетероциклічних кетімінах та С-нуклеофільних реагентах створюють передумови для реалізації подальших перетворень одержаних продуктів приєднання та синтезу нових хіральних гетероциклічних похідних α-третинних амінів, як перспективних фторовмісних хемотипів для медичної хімії.

Модифікація естерів 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти

З метою демонстрації синтетичного потенціалу нових похідних 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів **37** як гетероциклічної платформи для одержання біоперспективних сполук нами була здійснена їх амінофункціоналізація за допомогою перетворення карбонільної функції та активної метильної групи.

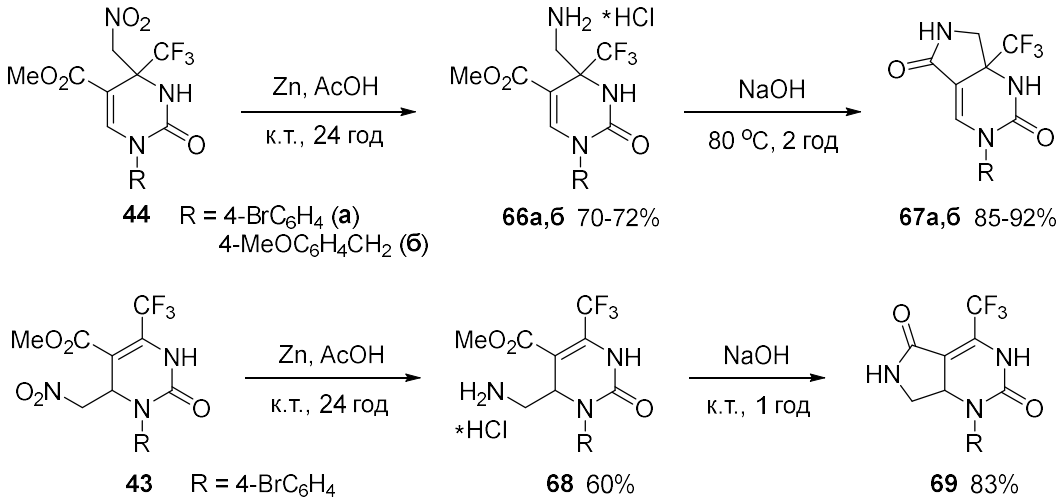


Доступна хлоропохідна **60** легко дає 2-амінозаміщені піримідони **61а-в** при дії морфоліну, 4-метоксибензиламіну або 4-метоксианіліну. Одержані продукти є аналогами агоністів канабіноїдного рецептора CB2. На прикладі сполуки **37** встановлено, що бромування дією NBS з високим виходом приводить до

6-бромометилпіримідин-5-карбоксилату **62**, який при взаємодії із вторинними циклічними амінами дає очікувані 6-діалкіламінометильні похідні **63а,б**. Показано, що сполуки **37** реагують з борогідридом натрію та з кількісними виходами дають суміш ізомерних продуктів відновлення піримідинового циклу **64** та **65** з перевагою продуктів 3,6-відновлення **64а-в**, які легко розділяються кристалізацією.

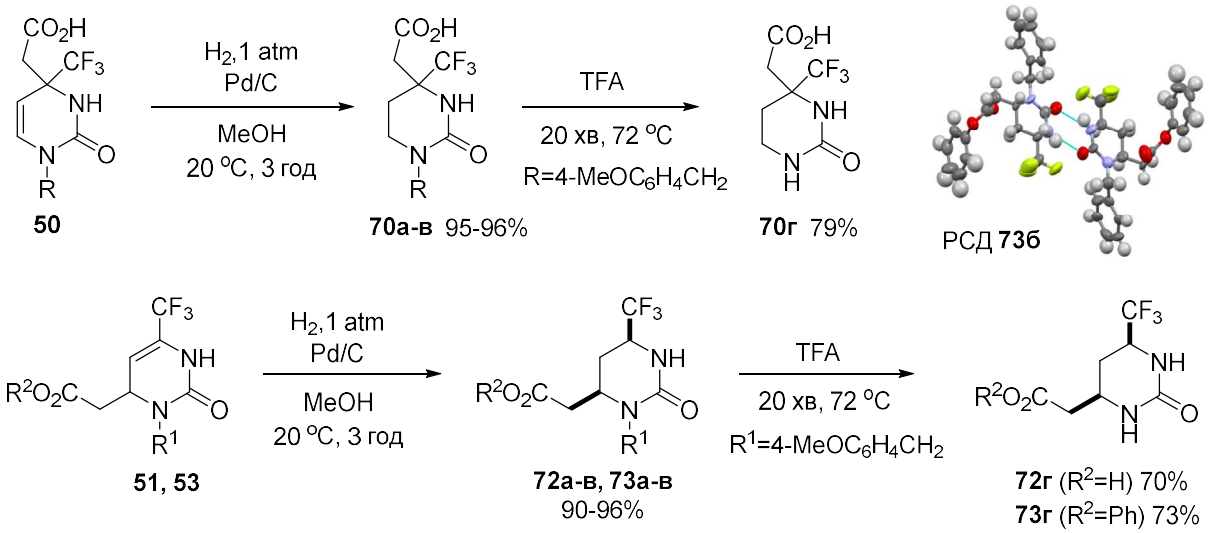
Перетворення нітровмісних дигідропіримідин-2(1*H*)-онів

Продукти приєднання нітрометану **43** та **44** виявились цінними субстратами для синтезу конденсованих ізомерних піролопіримідинових систем, одержаних в результаті відновлення нітрогрупи та внутрішньомолекулярної циклізації. Ефективною системою для відновлення є цинк в оцтовій кислоті. Виділені аміни по різному схильні до формування пірольного циклу. Для синтезу піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діонів **67а,б** необхідне короткочасне нагрівання амінів **66а,б**. Амін **68** циклізується в ізомерний 1*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діон **69** спонтанно при генерації вільної основи. Помітна різниця в швидкості циклізації, ймовірно, обумовлена електроним та стеричним впливом трифторометильної групи, яка знижує нуклеофільність сусідньої аміногрупи в сполуках **66а,б**.



Перетворення тетрагідропіримідинілоцтових кислот та їх естерів

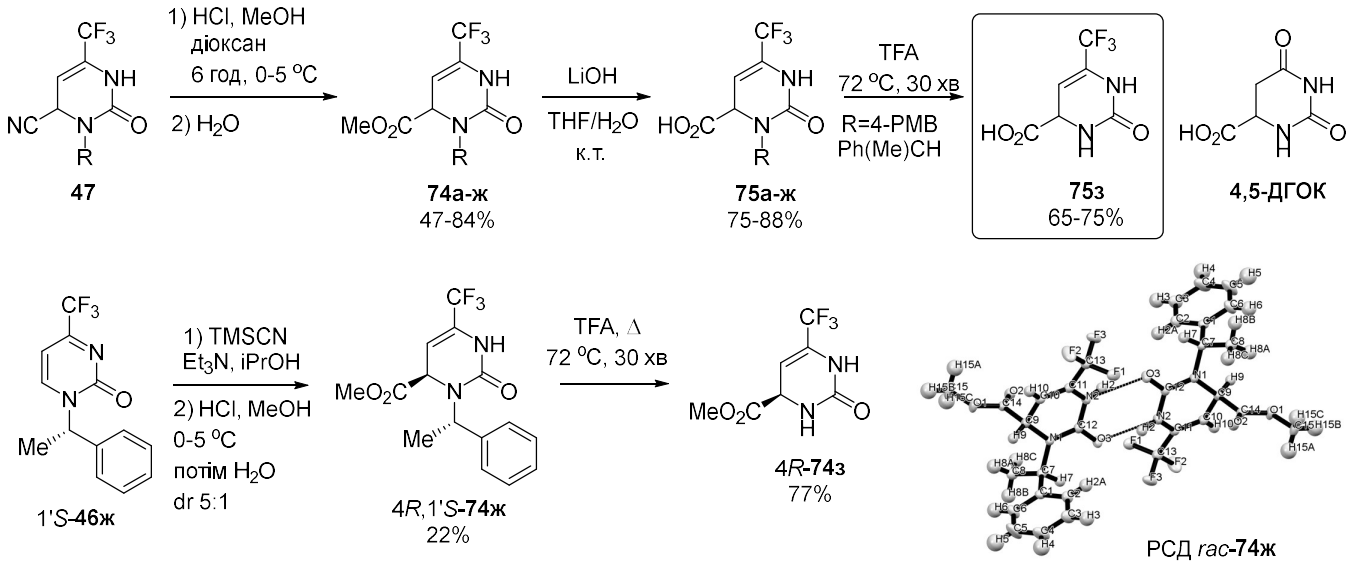
Сполуки **50** були відновлені воднем у присутності паладію на вугіллі до відповідних гетероциклічних похідних β,δ-діамінокислот – 3,4,5,6-тетрагідропіримідин-2(1*H*)-онів **70а-в**. При нагріванні похідної **70в** у трифторооцтовій кислоті відбувається відщеплення *пара*-метоксибензильної групи і легко утворюється N1-незаміщена кислота **70г**. Регіоізомерні кислоти **51а-в** та їх фенілові естери **53а-в** також легко перетворюються в повністю насичені піримідони **72а-в** та **73а-в**. Їх 1-(4-метоксибензил)заміщені похідні **72в,73в** при нагріванні в трифтороцтовій кислоті дають відповідні N1-незаміщені продукти **72г,73г**. При цьому відновлення продуктів Міхаеля **51,53** відбувається стереоселективно з утворенням тільки *цис*-заміщених 3,4,5,6-тетрагідропіримідонів, що доведено методом рентгеноструктурного дослідження на прикладі сполуки **73б**.



70: R = Me (**а**), Bn (**б**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**в**)
72: R^2 = H, R^1 = Me (**а**), Bn (**б**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**в**); **73:** R^2 = Ph, R^1 = Me (**а**), Bn (**б**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**в**)

Синтез трифторометилвмісних аналогів 3,4-дигідрооротової кислоти

Нестабільність нітрилів **47** ускладнює проведення прямого гідролізу в карбонові кислоти як в лужних, так і в кислотних умовах. Для синтезу перших трифторометилвмісних аналогів 4,5-дигідрооротової кислоти (ДГОК), природного метаболіту в біосинтезі нуклеїнових кислот, був розроблений препаративно простий метод з проміжним утворенням гідрохлоридів іміноестерів, які легко гідролізуються до стабільних 2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилатів **74а-ж** з виходами 47-84% без хроматографічного очищення.

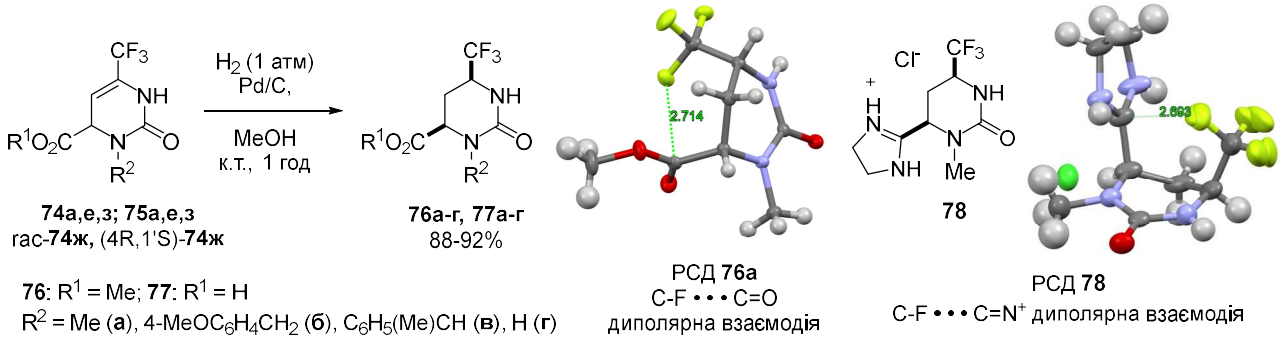


74, 75: R = Me (**а**), Me_2CHCH_2 (**б**), CH_2=$CHCH_2$ (**в**), n-Bu (**г**), Bn (**д**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**е**), 4-$FC_6H_4CH_2$ (**є**), Ph(Me)CH (**ж**), H (**з**)

Гідроліз естерної групи приводить до відповідних кислот **75а-ж**, а подальше відщеплення лабільних N1-алкільних груп дає змогу отримати цільову N1-незаміщену кислоту **75з**. Синтез її енантіомерно чистого метилового естеру *R*-**74з** був зреалізований методом наведеної хіральності використовуючи оптично чисту сполуку 1'*S*-**46ж** як стартовий субстрат. Відносна конфігурація хіральних

центрів в проміжній сполуці 4*R*,1'*S*-**46ж** була визначена рентгеноструктурним дослідженням її рацемічної форми.

Дигідропіримідини **74а,е,ж,з** та **75а,е,з** в м'яких каталітичних умовах легко гідрогенізуються молекулярним воднем з селективним утворенням *цис*-ізомерів 2-оксо-6-(трифторометил)-гексагідропіримідин-4-карбоксилатів **76а-г** та відповідних кислот **77а-г**. Відносна конфігурація стереоцентрів втановлена за даними рентгеноструктурного дослідження сполуки **76а**. Таким чином, енантіочистий естер **76г**, який був отриманий з (*R*)-**74з** має (4*R*,6*S*) конфігурацію хіральних центрів. Енантіомерну чистоту сполуки (4*R*,6*S*,1'*S*)-**76в** було надійно доведено записом спектрів ЯМР ^{19}F із добавкою хініну як хірального сольватуючого агенту



Особливістю кристалічної структури сполуки **76а** є стерично несприятлива конформація молекули з аксіальною орієнтацією CF_3 та CO_2Me груп. Сили кристалічної гратки є основним фактором, що визначає будову молекул в твердому стані, однак експериментально зафіксована діаксіальна конформація також може бути наслідком привабливої внутрішньомолекулярної ортогональної диполярної C–F···C=O взаємодії. Коротка відстань (2.714 Å) між одним із атомів фтору та атомом карбону CO_2Me групи свідчить на користь даної гіпотези. На прикладі аналогічної похідної тетрагідропіримідину **78** з імідазолінієвим фрагментом вперше експериментально виявлено внутрішньомолекулярну диполь-заряд взаємодію між фтором та $C{=}N^+$ фрагментом (відстань C···F 2.693 Å). Стабілізація 4,6-діаксіального конформеру за рахунок вказаних взаємодій була підтверджена DFT розрахунками ($\Delta G_{ax/eq}$ до 3.0 ккал/моль). Описаний конформаційний ефект трифторометильної групи може контролювати просторову будову інших CF_3-вмісних гетеро- та карбоциклічних систем і тому може знайти застосування як інструмент в раціональному дизайні нових органокаталізаторів та фторовмісних інгібіторів ензимів.

ВИСНОВКИ

В результаті системного дослідження регіо- та стереоселективних органокаталітичних реакцій приєднання С-нуклеофілів до трифторометилкетімінів та їх гетероциклічних аналогів розроблено нові оригінальні регіо- та стереоселективні підходи до лінійних та гетероциклічних похідних α-трифторометилвмісних α-третинних амінів та розкрито синтетичний потенціал

одержаних продуктів приєднання для побудови нових функціональних трифторометилзаміщених ациклічних та гетероциклічних систем.

1. На основі органокаталітичної реакції Манніха арилтрифторометилкетімінів з ацетоном розроблено ефективний енантіоселективний метод синтезу раніше невідомих оптично активних фторовмісних похідних β-амінокетонів – 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів. Квантово-хімічне дослідження механізму цієї органокаталітичної реакції із стереоконтрольованим утворенням продуктів *S*-конфігурації стало надійним теоретичним обгрунтуванням отриманих експериментальних результатів.
2. Використовуючи енантіомерно збагачені 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-они розроблено зручні підходи до синтезу раніше невідомих оптично активних трифторометилвмісних 5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-онів, 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів(тіонів), β-трифторометил-β-ізоціанатокетонів, 4-трифторометил-4*H*-1,3-окса(тіа)зинів, похідних 7-(трифторометил)-1,3,6,7-тетрагідро-2*H*-1,4-діазепін-2-онів та 3-(арил)-3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-1-онів.
3. Створено препаративні методи синтезу раніше важкодоступних похідних 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів. На основі циклоконденсації N-(1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліден)карбаматів з *β*-амінокротонатами розроблено ефективний спосіб одержання естерів 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти. Запропоновано зручний метод мідь-каталітичного N1-арилювання та N1-алкенілювання 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів в умовах реакції Чана-Еванса-Лама.
4. Показано, що органокаталітичне приєднання С-нуклеофілів (ацетон, нітрометан, триметилсилілціанід) до 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів, як кон'югованої гетероциклічної системи C=C–C=N, описується в термінах кінетичного та термодинамічного контролю рівноважних процесів і приводить до регіоізомерних функціональних тетрагідропіримідинів як продуктів реакцій 3,4-приєднання (Манніха, нітро-Манніха, Штрекера) та 3,6-приєднання (Міхаеля, реакція гідроціанування). На основі з'ясованих закономірностей знайдені ефективні методи регіо- та енантіоселективного синтезу частково гідрованих хіральних похідних дигідропіримідону.
5. Встановлено взаємозв'язок між співвідношенням регіоізомерних продуктів приєднання С-нуклеофілів до 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів і структурою піримідинового субстрату, природою органокаталізатора та реакційними умовами. Знайдені особливості дозволяють контролювати регіоселективність таких процесів та здійснити цілеспрямований синтез бажаних регіоізомерів, у тому числі в енантіозбагаченій формі. Встановлено, що кінетичні продукти приєднання ацетону до 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів за Міхаелем здатні перегруповуватись у присутності хірального діаміну як асиметричного органокаталізатора в ізомерні термодинамічно стабільні продукти Манніха з *e.r.* до 83:17.
6. Запропоновано методологію синтезу ізомерних піроло[3,4-*d*]піримідинових систем на основі регіоселективної реакції приєднання нітрометану до

4-трифторометилпіримідин-5-карбоксилатів, подальшому хемоселективному відновленні нітрогрупи та внутрішньомолекулярному формуванні анельованого пірольного циклу.

7. Показано, що в реакціях С-нуклеофільного приєднання до похідних 1-арил-2,2,2-трифтороетиліденкарбамінової кислоти енантіоконтроль виражений в меншій мірі. На їх основі розроблено альтернативний підхід до синтезу рацемічних 4-арил-4-трифторометилімідазолідин-2-онів, запропоновано зручний підхід до синтезу 2-арил-3,3,3-трифторопропан-1,2-діамінів та знайдено новий варіант оксидативної реакції Нефа з утворенням невідомих раніше N-гідроксигідантоїнів.
8. Розроблені регіоселективні підходи до гідроціанування 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів. Одержані нестійкі карбонітрильні продукти можуть бути ефективно використані для синтезу нових трифторовмісних аналогів 4,5-дигідрооротової кислоти та її естерів в рацемічній та енантіочистій формах. Показано, що каталітичне гідрогенування таких похідних в повністю насичений піримідоновий цикл відбувається стереоселективно з утворенням *цис*-2-оксо-6-(трифторометил)-гексагідропіримідин-4-карбоксилатів та відповідних кислот. Вперше виявлено ортогональну внутрішньомолекулярну C–F···C=O взаємодію між атомом фтору CF_3 групи та атомом карбону естерної групи, яка стабілізує стерично несприятливу конформацію з діаксіальною орієнтацією вказаних замісників в молекулі метил 2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилату в кристалічному стані.
9. Встановлені загальні закономірності реакцій декарбоксилювального приєднання ряду С-нуклеофільних похідних карбонових кислот до 1-арил-2,2,2-трифтороетилкетімінів та 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-онів. Розроблені препаративні методи синтезу функціональних ациклічних та гетероциклічних похідних α-трифторометил-α-третинних амінів. Декарбоксилювальним приєднанням малонової кислоти та моно(тіо)малонатів, а також тартронової кислоти до 1-арил-2,2,2-трифтороетилкетімінів, вперше розроблено ефективний метод синтезу β-(гет)арил-β-фтороалкіл-β-амінокислот та їх раніше невідомих α-гідрокси заміщених похідних. Здійснено перший синтез оптично чистої 3-аміно-3,3,3-трифторо-3-фенілбутанової кислоти.
10. Розкрито синтетичний потенціал β-арил-β-трифторометил-β-амінокислот як зручних платформ для дизайну та синтезу ряду оригінальних фторовмісних гетероциклічних систем: похідних 4-арил-4-(трифторометил)-1,3-оксазин-2-онів, 8-арил-8-(трифторометил)-5-окса-9-азаспіро[3.5]нонанів, 2-арил-2-(трифторометил)азетидинів та 3-(арил)-3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-1-онів.
11. Встановлено взаємозв’язок між співвідношенням регіоізомерних продуктів декарбоксилювального приєднання малонової і ціаноцтової кислот, моно(тіо)естерів малоновох кислоти, а також β-кетокислот до 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-онів та будовою піримідинового субстрату,

нуклеофільного реагента і природою розчинника. На базі отриманих знань розроблені високорегіоселективні та цілеспрямовані методи синтезу ізомерних дигідропіримідилоцтових кислот та їх (тіо)естерів. Їх відновлення молекулярним воднем відзначається високою стереоселективністю і дає похідні 3,4,5,6-тетрагідропіримідонів із відносною *цис*-конфігурацією карбокси(феноксикарбоніл)метильної та трифторометильної груп.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Головач Н., **Сукач В.**, Вовк М. / Синтез оптично активних 6-арил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1H)-онів // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2009. – Т. 7, вип. 3. – С. 45–48 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, узагальнення отриманих результатів, написання статті*).

2. Ткачук В., **Сукач В.**, Шоба В., Вовк М. / (S)-(–)-1-(2-Піролідинілметил)-піролідин – ефективний органокаталізатор асиметричного синтезу // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2014. – Т. 12, вип. 1. – С. 3–16 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, написання статті*).

3. Ткачук В., Мельниченко Н., Ковальчук К., **Сукач В.**, Вовк, М., Ненайденко В. / Синтез та деякі перетворення алкіл N-(2-арил-3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбаматів // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2014. – Т. 12, вип. 4. – С. 71–76. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, узагальнення отриманих результатів, написання статті*).

4. Мельников С.В., Ткачук В.М., **Сукач В.А.**, Вовк М.В. / Трифторометиловмісні 3,4-дигідропіримідин-2-они та їх конденсовані аналоги // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2018. – Т. 16, вип. 3. – С. 3–23 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, узагальнення літературних даних, написання статті*).

5. Мельников С.В., Ткачук В.М., Грозав А.М., Жілазо І., **Сукач В.А.** / Синтез 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-онів // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2019. – С. 17, вип. 1. – С. 13–19 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, узагальнення отриманих результатів, написання статті*).

Статті у наукових періодичних виданнях інших держав

6. **Sukach V.A.**, Golovach N.M., Pirozhenko V.V., Rusanov E.B., Vovk M.V. / Convenient enantioselective synthesis of β-trifluoromethyl-β-aminoketones by organocatalytic asymmetric Mannich reaction of aryl trifluoromethyl ketimines with acetone // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, №6. P. 761–764 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

7. **Sukach V.A.**, Golovach N.M., Melnichenko N.V., Tsymbal I.F., Vovk M.V. / Optically active 4-amino-4-aryl-5,5,5-trifluoropentan-2-ones: versatile reagents for synthesis of chiral 4-trifluoromethyl-3,4-dihydroazin-2-ones // *J. Fluor. Chem.* –2008. – Vol. 129, №12. – P. 1180–1186 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

8. Golovach N.M., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / Synthesis of chiral 3-aryl-1-methyl-3-trifluoromethyl-3H-pyrrolizines // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45, №6. – P. 948–949 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

9. Golovach N.M., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / Synthesis of (S)-(+)-6-aryl-3-acetyl-6-trifluoromethyl-5,6-dihydropyridin-2(1H)-ones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 46, №7. – P. 1070–1073 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

10. Vovk M.V., Golovach N.M., **Sukach V.A.**, Chernyuk O.N., Manoilenko O.V. / Synthesis of (7S)-(−)-7-aryl-5-methyl-7-trifluoromethyl-1,3,6,7-tetrahydro-2H-1,4-diazepin-2-ones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 46, №4. – P. 480–484 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

11. Vovk M.V., Golovach N.M., **Sukach V.A.** / Optically active 4-aryl-4-trifluoromethyl-4H-1,3-oxa(thia)zines // *J. Fluor. Chem.* – 2010. – Vol. 131, №2. – P. 229–233 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

12. Golovach N.M., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / Reaction of (S)-(+)-4-amino-4-aryl-5,5,5-trifluoropentan-2-ones with α-chlorobenzyl osocyanates. Synthesis of (S)-(+)-4-aryl-6-(2-arylethenyl)-4-trifluoromethyl-3,4-dihydro-pyrimidin-2(1H)-ones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 46, №10. – P. 1571–1574 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

13. Golovach N.M., Tkachuk V.N., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / Asymmetric organocatalytic Mannich reaction of 1-aryl-2,2,2-trifluoroethylidenecarbamic acid derivatives with acetone // *Russ. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 48, №9. – P. 1187–1190 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

14. **Sukach V.A.**, Tkachuk V.M., Rusanov E.B., Röschenthaler G.-V., Vovk M.V. / Heterocyclization of N-(1-chloro-2,2,2-trifluoroethylidene)carbamates with β-enaminoesters – a novel synthetic strategy to functionalized trifluoromethylated pyrimidines // *Tetrahedron* – 2012. – Vol. 68, №40. – P. 8408–8415 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

15. Golovach N.M., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / Synthesis of (S)-(–)-1,4-diaryl-6-methyl-4-trifluoromethyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thiones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 48, №3. – P. 430–433 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

16. Shoba V., Tkachuk V., **Sukach V.**, Vovk M. / Synthesis, chemical and biological properties of trifluoromethylated pyrimidin-2-ones(thiones) and their fused analogues // In *Targets in Heterocyclic Systems, Chemistry and Properties*; Attanasi O., Spinelli D., Eds.; Italian Society of Chemistry. – 2013. – Vol. 17. – P. 147–175 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, написання статті*).

17. Mel'nichenko N.V., Tkachuk V.N., Rusanov E.B., **Sukach V.A.**, Boiko V.I. Vovk M.V. / N-Benzyloxycarbonyl-2,2,2-trifluoroacetimidoyl chloride – a convenient reagent for the synthesis of 2-trifluoromethyl-4H-pyrido[1,2-a][1,3,5]triazin-4-one // *Russ. J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 49, №1. – P. 119–122 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

18. **Sukach V.A.**, Tkachuk V.M., Shoba V.M., Pirozhenko V.V., Rusanov E.B., Chekotilo A.A., Röschenthaler G.-V., Vovk M.V. / Control of regio- and enantioselectivity in the asymmetric organocatalytic addition of acetone to 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones // *European J. Org. Chem.* – 2014. – №7. –P. 1452–1460 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

19. **Sukach V.A.**, Resetnic A.A., Tkachuk V.M., Lin Z., Kortz U., Vovk M.V., Röschenthaler G.-V. / Synthesis of trifluoromethylated analogues of 4,5-dihydroorotic acid // *European J. Org. Chem.* – 2015. – №6. – P. 1290–1301 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

20. Tkachuk V.M., **Sukach V.A.**, Kovalchuk K.V., Vovk M.V., Nenajdenko V.G. / Development of an efficient route to CF3-substituted pyrrolopyrimidines through understanding the competition between Michael and aza-Henry reactions // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13, №5. – P. 1420–1428 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини*

експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті).

21. Kutovaya I.V. Shmatova O.I. Tkachuk V.M. **Sukach V.A.**; Vovk M.V. Nenajdenko V.G. / Oxidative Nef reaction of trifluoromethylated 2-nitroalkanamines // *Mendeleev Commun.* – 2016. – Vol. 26, №6. – P. 511–512 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

22. Melnykov S.V., Pataman A.S., Dmytriv Y.V., Shishkina S.V., Vovk M.V., **Sukach V.A.** / Regioselective decarboxylative addition of malonic acid and its mono(thio)esters to 4-trifluoromethylpyrimidin-2(1H)-ones // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2017. – №13. – P. 2617–2625 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

23. Tkachuk V.M., Mel'nikov S.V., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / The addition of β-ketoacids to 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones with decarboxylation: an effective method for the synthesis of 4-(2-oxoalkyl)-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydropyrimidin-2-ones // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – Vol. 53, №10. – P. 1124–1127 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

24. Tkachuk V.M., Melnykov S.V., Vorobei A.V., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / Study of regioselectivity in cyanomethylation of 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – Vol. 55, №1. – P. 66–71 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

25. **Sukach V.**, Melnykov S., Bertho S., Diachenko I., Retailleau P., Vovk M., Gillaizeau I. / Access to unprotected β-fluoroalkyl β-amino acids and their α-hydroxy derivatives // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21, №7. – P. 2340–2345 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

26. Melnykov S., **Sukach V.**, Vovk M. / Recent achievements in nucleophilic decarboxylative addition reactions // *Curr. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 24, №19. – P. 2193–2215 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, написання статті*).

Патенти

27. Патент на корисну модель 125363 Україна; МПК (2006): C07D 239/00, C07C 49/00. Спосіб одержання 4-(2-оксоалкіл)-6-(трифторомети)-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів / Вовк М.В., Ткачук В.М., Мельников С.В., **Сукач В.А.**; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u201711395; заявл. 21.11.2017; опубл. 10.05.2018, бюл. № 9 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

28. Патент на корисну модель 120099 Україна; МПК (2006): C07D 239/10, C07B 53/00, A61Q 13/00. Спосіб одержання [1-алкіл-2-оксо-4-(трифторометил)-

1,2.3,4- тетрагідро-4-піримідиніл]оцтових кислот / Вовк М.В., Мельников С. В., **Сукач В.А.**; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u201703601; заявл. 13.04.2017; опубл. 25.10.2017, бюл. № 20 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

29. Патент на корисну модель 120098 Україна; МПК (2006): C07D 239/10, C07B 53/00, A61Q 13/00. Спосіб одержання [3-алкіл-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2.3,4- тетрагідро-4-піримідиніл]оцтових кислот / Вовк М.В., Мельников С.В., **Сукач В.А.**; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u201703600; заявл. 13.04.2017; опубл. 25.10.2017, бюл. № 20 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

30. Патент на корисну модель 62422 Україна; МПК (2011.01): C07D 239/00. Спосіб одержання естерів 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти / Вовк М.В., **Сукач В.А.**, Ткачук В.М.; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u201101885; заявл. 18.02.2011; опубл. 25.08.2017, бюл. № 16 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

31. Патент на корисну модель 46588 Україна; МПК (2009): C07D 213/00, C07B 53/00. Спосіб одержання S(+)-6-арил-3-трифтороацетил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1H)-онів / Вовк М.В., **Сукач В.А.**, Головач Н.М.; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u200907726; заявл. 22.07.2009; опубл. 25.12.2009, бюл. № 24 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

32. Патент 84821 Україна; МПК C07B 53/00 C07C 221/00 C07C 225/00. Спосіб одержання хіральних 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів / Вовк М.В., **Сукач В.А.**, Головач Н.М., Піроженко В.В., Русанов Е.Б.; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № a200713679; заявл. 07.12.07; опубл. 25.11.08, бюл. № 22 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

33. Патент на корисну модель 37018 Україна; МПК C07D 209/00 C07B 53/00. Спосіб одержання S(-)-3-арил-1-метил-3-трифторометил-3H-піролізинів / Вовк М.В., **Сукач В.А.**, Головач Н.М.; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u200808252; заявл. 18.06.08; опубл. 10.11.08, бюл. № 21 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

34. Патент на корисну модель 34965 Україна; МПК C07D 239/00 C07B 53/00. Спосіб одержання S(-)-1,4-діарил-4-трифторометил-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів / Вовк М.В., **Сукач В.А.**, Головач Н.М.; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u200804680; заявл. 11.04.08; опубл. 26.08.08, бюл. № 16 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

Тези доповідей на міжнародних і вітчизняних наукових конференціях

35. Органокаталітичний асиметричний синтез β-трифторометил-β-амінокетонів / Н.М. Головач, **В.А. Сукач**, М.В. Вовк // XXI Українська конференція з органічної хімії, м. Чернігів, 1-5 жовтня 2007 р.: тези доп. – Чернігів, 2007. – С. 321.

36. Синтез хіральних 4-трифторометилвмісних 3,4-дигідропіримідинів та 3,4-дигідрооксазинів / Н.М. Головач, **В.А. Сукач**, Н.В. Мельниченко, М.В. Вовк // Національна науково-технічна конференція з міжнародною участю "Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів" XXI Українська конференція з органічної хімії, м. Львів, 15-18 жовтня 2008 р.: тези доп. – Львів, 2008. – С. 49.

37. Синтез хіральних азотистих гетероциклів на основі S(+)-β-трифторометил-β-амінокетонів / Н.М. Головач, **В.А. Сукач** // XI Конференція молодих вчених та студентів-хіміків південного регіону України, присвячена 90-річчю НАН України, м. Одеса, 13-14 листопада 2008 р.: тези доп. – Одеса, 2008. – С. 9.

38. Синтез S(-)-7-арил-5-метил-7-трифторметил-1,3,6,7-тетрагидро-2Н-диазепин-2-онов / Н.М. Головач, **В.А. Сукач**, М.В. Вовк // Международная конференция "Новые направления в химии гетероциклических соединений", г. Кисловодск, 3-8 мая 2009 г.: тезы док. – Кисловодск, 2009. – С. 300.

39. Chiral trifluoromethyl-substituted azines and diazepines / N.M. Golovach, **V.A. Sukach**, M.V. Vovk // International conference on the chemistry of nitrogen containing heterocycles CNCH-2009, Kharkiv, October 5-9, 2009: book of abstracts – Kharkiv, 2009. – P. 0-43.

40. Синтез эфиров 2-оксо-4-трифторметил-1,2-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты / В.Н. Ткачук, **В.А. Сукач**, М.В. Вовк // Вторая Международная научная конференция "Новые направления в химии гетероциклических соединений", г. Железноводск, 25-30 апреля 2011 г.: тезисы док. – Железноводск, 2011. – С. 232.

41. Асимметрический органокаталитический синтез производных 4-(2-оксопропил)-4-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов / **В.А. Сукач**, В.М. Ткачук, М.В. Вовк // Катализ в органическом синтезе: сб. тезисов и статей международной молодежной конференции, г. Новочеркасск, 4-6 июля 2012 г. – Новочеркасск: ЛИК, 2012. – С. 153-155.

42. Синтез естерів 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти / В.М. Ткачук, В.М. Шоба, **В.А. Сукач**, М.В. Вовк // V Всеукраїнська наукова конференція "Домбровські хімічні читання – 2012": Тез. доп. Ніжин, 26-28 вересня 2012 р. – Ніжин: Вид-во НДУ ім. Миколи Гоголя, 2012. – С. 101-102.

43. Thermodynamic and kinetic control of enantioselective addition of acetone to 2-oxo-4-trifluoromethyl-1,2-dihydropyrimidine-5-carboxylates / V.M. Tkachuk, V.M. Shoba, **V.A. Sukach**, M.V. Vovk // VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH–2012, Kharkiv, November 12-16, 2012. – P-68.

44. Thermodynamic and kinetic control of regio- and enantioselectivity in organocatalytic addition of acetone to 4-trifluoromethylpyrimidin-2(1H)-ones / M.V. Vovk, **V.A. Sukach**, V.M. Tkachuk, V.M. Shoba // 17th European Symposium on Fluorine Chemistry, Paris, July 21-25, 2013. – P. 2.18.

45. Закономірності асиметричного органокаталітичного приєднання ацетону до 4-трифторометилпіримідонів / В.М. Ткачук, В.М. Шоба, **В.А. Сукач**, М.В. Вовк // XXIII Українська конференція з органічної хімії присвячена 95-річчю НАН України, м. Чернівці, 16-20 вересня 2013 р. – С-177.

46. Application of Asymmetric Organocatalytic Mannich Reaction to the Synthesis of Chiral Trifluoromethylated Heterocycles / **V.A. Sukach**, V.M. Tkachuk, V.M. Shoba, M.V. Vovk // IX Regular German-Russian-Ukrainian Symposium on Fluorine Chemistry, Kyiv, October 1-5 2012. – P-1.

47. Regioselective Functionalization of 4-Trifluoromethyl Pyrimidin-2(1H)-ones: Synthesis of Novel Fluorinated Building Blocks / **V.A. Sukach**, A.A. Resetnic, V.M. Tkachuk, Z. Lin, U. Kortz, M.V. Vovk, G.-V. Röschenthaler // X German-Russian-Ukrainian Symposium on Fluorine Chemistry, Berlin, Germany, November 26-28, 2014. – P. 18.

48. Acyclic and heterocyclic trifluoromethyl ketimines: regio- and enantioselective addition of C-nucleophiles with organocatalysis / **V.A. Sukach**, V.M. Tkachuk, S.V. Melnykov; M.V. Vovk, G.-V. Röschenthaler // 5th International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical, Materials and Agricultural Sciences ("Bremen Fluorine Days"), Bremen, Germany, July 3-8 2016. – P. 53.

49. Synthesis of trifluoromethyl-containing 4,5-dihydroorotic acid analogs and their homologs / **V.A. Sukach**, V.M. Tkachuk, S.V. Melnykov, M.V. Vovk, G.-V. Röschenthaler // 18th European Symposium on Fluorine Chemistry, 7-12 August 2016. – P. 182.

50. Декарбоксилювальне приєднання арилмоно(тіо)естерів малонової кислоти до 4- трифторометилпіримідин-2(1H)-онів / С.В. Мельников, **В.А. Сукач**, М.В. Вовк // XXIV Українська конференція з органічної хімії, м. Полтава, 19-23 вересня 2016 р. – С-159.

51. Трифторометилкетіміни в регіо- та енантіоселективних органокаталітичних реакціях з С-нуклеофілами / **В.А. Сукач**, С.В. Мельников, В.М. Ткачук, М.В. Вовк, Г.-В. Рошенталер // XXIV Українська конференція з органічної хімії, м. Полтава, 19-23 вересня 2016 р. – Л-3.

52. Декарбоксилювальне приєднання малонової кислоти та її похідних до 4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-онів / С.В. Мельников, **В.А. Сукач**, В.М. Ткачук, М.В. Вовк / // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017», м. Яремче, 12-16 вересня 2017 р. – С-79.

53. 4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones in organocatalytic decarboxylative addition of malonicacid derivatives / S.V. Melnykov, **V.A. Sukach**, V.M. Tkachuk, M.V. Vovk // IX International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9), Kyiv, 4-9 June 2017. – P. 90.

54. Органокаталітичне декарбоксилювальне приєднання малонової кислоти, її похідних та кетооцтових кислот до 4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-онів / С.В.

Мельников, **В.А. Сукач**, В.М. Ткачук, М.В. Вовк // XXXIII Наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії, м. Київ, 16-17 травня 2018. – С-3.

55. 4-Trifluoromethylpyrimidin-2(1H)-ones in organocatalytic decarboxylative addition of malonic acid and its derivatives / **V.A. Sukach**, S. Melnykov, I. Gillaizeau // Journées de la Section Régionale Centre-Ouest (SCF), Université de La Rochelle, La Rochelle, France, 7-9 février 2018. – P. 5.

56. A modification of the Rodionov reaction for the synthesis of β-fluoroalkyl β-amino acids / **V.A. Sukach**, S.V. Melnykov, M.V. Vovk, I. Gillaizeau // XXII International Conference on Organic Synthesis, Florence, Italy, 16 - 21 September 2018. – P. 622.

57. Fluoroalkyl ketimines in decarboxylative Mannich reaction / **V.A. Sukach**, S. Bertho, S.V. Melnykov, M.V. Vovk, I. Gillaizeau // Le Studium Conference: Progress in Organofluorine Chemistry, Orléans, France, 15-17 October 2018. – P. 10.

58. Regioselective decarboxylative addition of malonic acid and its derivatives to 4-trifluoromethylpyrimidin-2(1H)-ones / **V.A. Sukach**, S.V. Melnykov, M.V. Vovk, I. Gillaizeau // Le Studium Conference: Progress in Organofluorine Chemistry, Orléan, France, 15-17 October 2018. – P. 39

59. Synthesis of β-fluoroalkyl β-amino acids via a modification of the Rodionov reaction / **V.A. Sukach**, S. Bertho, S.V. Melnykov, M.V. Vovk, I. Diachenko, I. Gillaizeau // Carbohydrate and Fluorine Symposium, Poitiers, France, 18-19 October 2018. – P. 35.

60. β-Fluoroalkyl β-amino acids – effective reagents for preparation of 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one derivatives / **V.A. Sukach**, S.V. Melnykov, M.V. Vovk, S. Bertho, I. Gillaizeau // 8th International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles», Kharkiv, Ukraine, 12-16 November 2018. – P. 153.

61. Organocatalytic decarboxylative addition of malonic acid, its derivatives and ketoacetic acids to 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones / S.V. Melnykov, **V.A. Sukach**, V.M. Tkachuk, M.V. Vovk // 8th International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles», Kharkiv, Ukraine, 12-16 November 2018. – P. 154.

62. Ациклічні та гетероциклічні трифторометилкетіміни в синтезі функціональних похідних α-третинних амінів / **В.А. Сукач**, С.В. Мельников, В.М. Ткачук, М.В. Вовк // Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, м. Луцьк, 16-20 вересня 2019 р. – С-23.

63. Регіоселективне декарбоксилювальне приєднання бета-кето- та ціанооцтової кислот до 4-CF3-піримідин-2(1H)-онів / **В.А. Сукач**, С.В. Мельников, В.М. Ткачук, А.В. Воробей, М.В. Вовк // Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, м. Луцьк, 16-20 вересня 2019 р. – Д-20.

Публікації, які додатково висвітлюють результати дослідження

64. **Sukach V.A.**, Golovach N.M., Melnichenko N.V., Tsymbal I.F., Vovk M.V. / Synthesis of chiral 4-trifluoromethyl-3,4-dihydroazin-2-ones // *Synfacts*. – 2009. – №3. – P. 0259 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків*).

65. Vovk M.V., Golovach N.M., **Sukach V.A.** / Synthesis of 4-aryl-4-trifluoromethyl-4H-1,3-oxa(thia)zines // *Synfacts*. – 2010. – №4. – P. 0400 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків*).

АНОТАЦІЯ

Сукач В. А. Трифторометилкетіміни та їх гетероциклічні аналоги в регіо- та стереоселективних реакціях із С-нуклеофілами. – На правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія». – Інститут органічної хімії НАН України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню регіо- та стереоселективних перетворень ациклічних трифторометилкетімінів та їх гетероциклічних аналогів в реакціях з широким колом функціональних С-нуклеофілів. В результаті розроблені оригінальні підходи, у тому числі і асиметричні, до синтезу хіральних похідних α-трифторометил α-третинних амінів: β-амінокетонів, β-амінокислот та частково ненасичених піримідинових систем, які є перспективними синтетичними блоками та молекулярними скефолдами для застосування в медичній хімії. Встановлені загальні закономірності процесів декарбоксилювального приєднання похідних малонової кислоти, ціаноцтової кислоти та β-кетокислот до 1-арил-2,2,2-трифтороетилкетімінів та 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-онів, розроблені ефективні методи одержання β-(гет)арил-β-фтороалкіл-β-амінокислот та їх похідних, а також функціонально заміщених 4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-2-онів із стереогенним атомом карбону. Встановлено взаємозв'язок між співвідношенням регіоізомерних продуктів приєднання С-нуклеофілів до 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-онів і структурою піримідинового субстрату, природою каталізатора та реакційними умовами, що дозволило контролювати регіо- та енантіоселективність таких процесів та здійснити ціленаправлений синтез бажаних регіоізомерів.

Ключові слова: трифторометилкетіміни, піримідин-2(1*H*)-они, асиметричний органокаталіз, амінокетони, амінокислоти, гетероциклізації, нуклеофільне приєднання, регіоселективність, енантіоселективність.

SUMMARY

Sukach V. A. – Manuscript rights. Dissertation for Doctor of Chemical Sciences degree by speciality 02.00.03 "Organic chemistry". Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The thesis is devoted to the study of regio- and stereoselective transformations of acyclic trifluoromethylketimines and their heterocyclic analogues in reactions with a wide range of functional C-nucleophiles. As a result, original approaches have been developed, including asymmetric, for synthesizing chiral derivatives of α-trifluoromethyl α-tertiary amines, *e.g.* β-aminoketones, β-amino acids and partially unsaturated pyrimidine systems, which are promising synthetic blocks and molecular scaffolds for application in medicinal chemistry. For the first time, an effective asymmetric organocatalytic method for obtaining enantiomerically enriched 4-amino-4-aryl-5,5,5-trifluoropentan-2-ones has been

developed starting from N-unsubstituted aryltrifluoromethylketimines. Semi-empirical and *ab initio* calculations were carried out to explain the observed experimental enantioselectivity. Application of the obtained products in preparation of various optically active trifluoromethyl-containing heterocyclic systems was demonstrated.

A decarboxylation addition of malonic acid derivatives, cyanoacetic acid and β-keto acids to aryltrifluoromethylketimines and 4-trifluoromethylpyrimidin-2(1*H*)-ones has been investigated. Based on this approach, efficient methods for preparation of β-fluoroalkyl-β-amino acids and their derivatives, as well as functionally substituted 4-trifluoromethyl-1,2-dihydropyrimidin-2-ones with a stereogenic carbon atom were developed. Synthetic application of β-aryl-β-trifluoromethyl-β-amino acids as multifunctional building blocks for the construction of promising heterocyclic derivatives such as 4-aryl-4-(trifluoromethyl)-1,3-oxazin-2-ones, 8-aryl-8-(trifluoromethyl)-5-oxa-9-azaspiro[3.5]nonanes, 2-aryl-2-(trifluoromethyl)azetidines and 3-(aryl)-3-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-ones was shown.

A new cyclocondensation of readily available benzyl N-(1-chloro-2,2,2-trifluoroethylidene)carbamates with β-aminocrotonates gave rise to previously unknown esters of 4-trifluoromethyl-1,2-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid. It was shown that the prepared products represent a convenient synthetic platform for preparation of trifluoromethyl-substituted 2-aminopyrimidine-5-carboxylates, 2-oxo-6-(dialkylamino)methyl-1,2-dihydropyrimidine-5-carboxylates, 1,2-dihydropyrimidine-5-carboxylic acids and 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylates. As found, the Chan-Evans-Lam reaction of 1-unsubstituted 4-fluoroalkylpyrimidine-2(1*H*)-ones with boronic acids is a preparative method for the synthesis of previously unavailable N1-(het) aryl- and N1-alkenyl-4-fluoroalkylpyrimidine-2(1*H*)-ones.

It was shown that addition of C-nucleophilic reagents to the π-conjugated system of 4-trifluoromethylpyrimidin-2(1*H*)-one's endocyclic C=N and C=C bonds occurs in accordance to the principles of classic kinetic and thermodynamic control and leads to regioisomeric tetrahydropyrimidines – adducts derived from 3,4-addition and adducts of conjugated 3,6-addition. The asymmetric organocatalytic reaction of 4-trifluoromethylpyrimidin-2(1*H*)-ones with acetone is an example of equilibrium system in which Michael products are reversibly formed under kinetic control conditions and are prone to intermolecular rearrangement to isomeric thermodynamically stable Mannich products. The latter were isolated in enantioenriched form (40-69% ee) using (*S*)-1-(2-pyrrolidinylmethyl)pyrrolidine as a chiral organocatalyst. In a further study, a stereoselective asymmetric synthesis of analogous regioisomeric nitromethyl-substituted 4-trifluoromethyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones has been developed by asymmetric bifunctional thiourea-catalyzed nitro-Mannich reaction with nitromethane. Nitromethane adducts were used for synthesis of isomeric pyrrolo[3,4-d]pyrimidine-2,5-dione derivatives by zinc reduction of the nitro group and subsequent cyclization of amine intermediates to the target products.

Regioselective hydrocyanation of 5,6-unsubstituted 4-trifluoromethylpyrimidin-2 (1*H*)-ones with trimethylsilylcyanide in organocatalytic conditions and subsequent conversion of isolated unstable carbonitriles into the corresponding stable methyl esters was proposed as a preparatively convenient approach for synthesizing previously unknown

trifluoromethyl derivatives of 4,5-dihydroorotic acid analogues in racemic and enantiomerically pure forms. A new example of a rare dipolar orthogonal intramolecular C–F···C=O interaction between fluorine atom of the CF_3 group and carbon atom of the ester group of methyl 2-oxo-6- (trifluoromethyl) hexahydropyrimidine-4-carboxylate was found in crystal state.

Key words: trifluoromethylketimines, pyrimidine-2(1*H*)-ones, asymmetric organocatalysis, aminoketones, aminoacids, heterocyclizations, nucleophilic addition, regioselectivity, enantioselectivity.

АННОТАЦИЯ

Сукач В. А. Трифторметилкетимины и их гетероциклические аналоги в регио- и стереоселективных реакциях с С-нуклеофилами. – На правах рукописи. Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 «Органическая химия». – Институт органической химии НАН Украины, Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена исследованию регио- и стереоселективных преобразований ациклических трифторометилкетиминив и их гетероциклических аналогов в реакциях с широким кругом функциональных С-нуклеофилов. В результате разработаны оригинальные подходы, в том числе и асимметрические, к синтезу хиральных производных α-трифторметил α-третичных аминов: β-аминокетонов, β-аминокислот и частично ненасыщенных пиримидиновых систем, которые являются перспективными синтетическими блоками и молекулярными скефолдами для применения в медицинской химии. Установлены общие закономерности процессов присоединения с декарбоксилированием производных малоновой кислоты, циануксусной кислоты и β-кетокислот к арилтрифторметилкетиминам и 4-трифторметилпиримидин-2(1*H*)-онам, разработаны эффективные методы получения β-(гет)арил-β-фторалкил-β-аминокислот и их производных, а также функционально замещенных 4-трифторметил-1,2-дигидропиримидин-2-онов со стереогенным атомом углерода. Установлена взаимосвязь между соотношением региоизомерных продуктов присоединения С-нуклеофилов к 4-трифторметилпиримидин-2(1*H*)-онам и структурой пиримидинового субстрата, природой катализатора и реакционными условиями, что позволило контролировать регио- и энантиоселективность таких процессов и осуществить целенаправленные синтезы желаемых региоизомеров.

Ключевые слова: трифторметилкетимины, пиримидин-2(1*H*)-оны, асимметрический органокатализ, аминокетоны, аминокислоты, гетероциклизации, нуклеофильное присоединение, региоселективность, энантиоселективность.