ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Сукача Володимира Андрійовича «ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНИ ТА ЇХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ В РЕГІО- ТА СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНИХ РЕАКЦІЯХ ІЗ С-НУКЛЕОФІЛАМИ», представлену на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

1. Актуальність теми дослідження.

Основною метою роботи є отримання нових знань про такий клас органічних сполук, як трифторометилкетіміни і їх гетероциклічні аналоги та використання цих знань для розширення відомого «хімічного простору» – одержання сполук з потенційно цінними властивостями. Одним з головних напрямів роботи було отримання нових сполук для потреб медичної хімії, пошуку лікарських засобів. Такий напрям досліджень є надзвичайно актуальним у наш час, він є одним з пріоритетних напрямів наукових досліджень, що визнаний таким офіційно на рівні держави в Україні і в інших країнах світу. Сполуки, що утворюються в результаті знайдених хімічних перетворень, є привабливими для медичної хімії, оскільки вони поєднують декілька структурних особливостей, важливих для оптимізації фармакодинамічних та фармакокінетичних параметрів лікарських засобів. Мова йде про оптичну чистоту хіральних сполук, наявність трифторметильної групи, високий вміст sp^3-гібридизованих атомів карбону, мала молекулярна маса. Підбір об'єктів дослідження – гетероциклічних сполук – також не є випадковим, а націлений на суто практичні потреби медичної хімії. Піримідинові структури, їх частково і повністю гідровані і конденсовані похідні, азетидини, піролізини відіграють важливу роль в медичній хімії як популярні гетероциклічні скафолди. Виходячи з вищесказаного, актуальність теми дисертаційної роботи Сукача В.А. сумнівів не викликає.

2. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Аналіз дисертаційної роботи дозволяє впевнитися, що її висновки мають достатній ступінь обґрунтованості та достовірності, оскільки висновки, зроблені на основі експериментальних досліджень, були підтверджені аналізом теоретичних моделей та механізмів хімічних перетворень. Механізми перетворення не просто постулювалися, а були

докладно вивчені на модельних реакціях, у тому числі з використанням квантовохімічних розрахунків.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації підтверджується також даними з літератури. Літературний огляд є дуже детальним та наочно ілюструє різноманіття реакцій трифторовмісних кетімінів. З одного боку, очевидним є синтетичний потенціал цих сполук, а з другого боку – фрагментарність робіт, спрямованих на використання цього потенціалу у випадку незаміщених за атомом азоту кетімінів.

Сполуки, що досліджувалися, були ретельно очищені та охарактеризовані низкою сучасних методів дослідження – ЯМР, мас-спектрометрії, ІЧ-спектроскопії, елементного аналізу. Ці методи дозволяли однозначно підтвердити будову нових хімічних сполук або ідентифікувати вже відомі сполуки за допомогою порівняння з опублікованими спектральними даними. В особливо важливих випадках для доказу будови синтезованих сполук використовувався метод рентгеноструктурного аналізу, а також спеціалізовані методики ЯМР – одно- та двовимірні експерименти. Оригінальним виявився метод аналізу оптичної чистоти отриманих сполук за допомогою хіральних зсуваючих і сольватуючих реагентів – незаслужено забутий іншими дослідниками, але, як показали дослідження дисертанта, зручний і ефективний.

Аналіз експериментальних та спектроскопічних даних проведений достатньо ретельно та методологічно коректно.

3. Наукова новизна одержаних результатів.

Перерахування нових результатів, отриманих в роботі, займає п'ять сторінок. Дійсно, дуже багато експериментальних і теоретичних результатів роботи отримано автором вперше. Нові досягнення стосуються: 1) асиметричних органокаталітичних перетворень N-незаміщених арилтрифторометилкетімінів та їх гетероциклічних аналогів; 2) хімічних перетворень отриманих енантіозбагачених сполук; 3) вдосконалення умов проведення використаних в роботі перетворень; 4) теоретичного обґрунтування реакційної здатності досліджених сполук, розвитком механістичних уявлень, виявлення структурних та конформаційних особливостей отриманих сполук. Ці досягнення, на мою думку, є визначним новим вкладом в фундаментальні знання про

реакційну здатність досліджуваних систем та практику органічного синтезу.

4. Повнота викладу наукових положень, висновків, рекомендацій в опублікованих працях.

Отримані автором фундаментальні та практичні результати викладено у 28 статтях у наукових фахових хімічних виданнях. З них 5 статей у наукових фахових виданнях України, 21 стаття у наукових періодичних виданнях інших держав, 1 патент України, 7 патентів України на корисні моделі, 2 роботи у публікаціях, які додатково висвітлюють результати досліджень. Результати роботи неодноразово доповідались на українських та міжнародних наукових конференціях, що відображено у 29 тезах доповідей. Опубліковані праці повністю відображають основні положення дисертаційної роботи. Серед наукових видань, де були опубліковані статті автора дисертації є журнали з досить високим імпакт-фактором (*European J. Org. Chem., Org. Biomol. Chem., Org. Lett., Chem. Heterocycl. Compd., Beilstein J. Org. Chem., Curr. Org. Chem.*), які є провідними виданнями в галузі органічної хімії. Це опосередковано свідчить про високу якість роботи дисертанта.

5. Зміст дисертації і відповідність встановленим вимогам.

Дисертація Сукача В.А. складається із анотації, вступу, п'яти розділів, висновків та переліку використаних джерел. Основний зміст роботи представлений на 277 сторінках друкованого тексту. Робота містить 141 схему, 24 таблиці та 29 рисунків. Загальний обсяг дисертації – 372 сторінки. Наведені також анотації українською та англійською мовами, список публікацій здобувача, перелік умовних скорочень. У вступі обґрунтовано актуальність теми роботи, визначені її мета, наукова новизна і практична значимість. У першому розділі описані вивчені автором реакції приєднання С-нуклеофілів до ациклічних трифторметилкетімінів. Другий розділ окреслює застосування отриманих сполук для синтезу гетероциклічних систем. Третій розділ присвячено обговоренню реакцій С-нуклеофілів з гетероциклічними трифторометилкетімінами. У четвертому розділі обговорюється постфункціоналізація сполук, описаних у розділі 3. Слід відмітити, що дисертація не містить окремого розділу, який би був присвячений літературним даним і стосувався б усіх аспектів роботи. Натомість, розділи 1 і 3 починаються з обговорення результатів, відомих з літератури за темою, якій присвячено саме цей розділ. Такий стиль

викладення літературних даних та результатів власних досліджень автора видається цілком логічним і зручним, адже відомих робіт, що стосуються теми дисертаційної роботи так багато (дисертаційна робота містить посилання на 513 літературних джерел), що їх опис і аналіз в одному розділі значно ускладнили б сприйняття матеріалу читачами дисертації.

Робота написана гарною українською мовою, майже не містить описок та неточностей. Усі формальні вимоги та рекомендації щодо оформлення докторських дисертацій витримано.

Автореферат достатньо повно відображає зміст дисертації та її висновки. У авторефераті в повній мірі розкрито основні результати, що отримано в процесі досліджень, ступінь новизни розробок, висновки та рекомендації роботи. У представленій роботі не використано результатів досліджень, викладених у кандидатській дисертації сукача В.А.

6. Наукова та практична цінність отриманих результатів.

Дана робота насамперед вражає обсягом і якістю проведених експериментальних досліджень. Наукова цінність роботи полягає у тому, що автором узагальнено та систематично вивчено реакційну здатність трифторовмісних кетімінів. У свою чергу, отримані знання відкрили шлях до отримання численних практично цінних сполук, які, наскільки мені відомо, вже фігурують як будівельні блоки і об'єкти в проектах пошуку біологічно активних речовин для потреб медичної хімії. Без сумніву, особливістю даної роботи є її системність та увага до всіх важливих аспектів органічної хімії – підбору реагентів і умов реакцій, структурних, конформаційних особливостей отриманих продуктів, їх реакційної здатності та синтетичного потенціалу, можливостей подальшого застосування цільових продуктів в медичній хімії і інших галузях науки, механістичних пояснень.

Розробка реакцій NH-кетімінів потребувала глибокого знання реакційної здатності даної системи для ретельного підбору реагентів і умов їх проведення, які б були сумісними з наявністю незаміщеного, незахищеного атома азоту. Слід сказати, що дисертант дійсно володіє такими знаннями, що і визначило успіх усього дослідження.

Значним досягненням даної роботи, безсумнівно, є винайдення й оптимізація численних реакцій трифторметилзаміщених NH-кетімінів з С-нуклеофілами, та подальше перетворення отриманих продуктів, що

описано в розділах 1 та 2. β-Амінокетони, β-амінокислоти, α-гідрокси-β-амінокислоти, β-нітроаміни, амінонітрили було отримано з високими виходами в багатограмових кількостях, що є особливо цінним для застосування отриманих сполук в медичній хімії. Особливо слід відмітити успіх, досягнутий в асиметричній органокаталітичній реакції Манніха NH-кетімінів з ацетоном. Використання дешевого органічного каталізатора проліну дозволило отримати енантіомерно збагачені цільові сполуки з хорошими виходами.

Не менш важливими, цікавими і змістовними є результати досліджень хімічних перетворень синтезованих сполук, які виявили їх значний синтетичний потенціал. Особливо наголошувалося на випадках, коли CF_3-група мала вирішальний вплив на протікання реакцій та регіо(стерео)селективність. Отримано низку оптично активних трифторовмісних продуктів, надзвичайно привабливих для пошуку серед них нових біологічно активних сполук - 5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-онів, 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів(тіонів), β-трифторометил-β-ізоціанато-кетонів, 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. Практично у всіх випадках запропоновано можливий механізм перетворень, підтверджений додатковими експериментами. Елегантними є синтези багатьох простих, але раніше неописаних у оптично чистому вигляді сполук, як от перший синтез оптично чистої 3-аміно-3,3,3-трифторо-3-фенілбутанової кислоти.

4-Трифторометилпіримідин-2(1H)-они зі структурної точки зору можна розглядати як гетероциклічні α,β-ненасичені трифторометил-кетіміни. Тому розділ 3 є логічно зв'язаним з попередніми розділами, де описано дослідження «класичних» кетімінів. Однак, ці сполуки виявили цілу низку цікавих особливостей реакцій, більшість з яких була досліджена в асиметричних варіантах. Зокрема, ретельно досліджено регіоселективність протікання реакцій приєднання С-нуклеофілів і встановлено, що утворення продуктів кон'югованого 3,6-приєднання відбувається за умов кінетичного контролю реакції, а 3,4-приєднання – за умов термодинамічного контролю.

Не обійшов увагою автор роботи і постфункціоналізацію продуктів приєднання С-нуклеофілів до гетероциклічних аналогів трифторометилкетімінів (розділ 4). Це привело до створення перспективних фторовмісних хемотипів, насамперед, для медичної хімії.

Окрасою даного розділу є синтез нових трифторометилвмісних похідних 4,5-дигідрооротової кислоти, яка є важливим метаболітом в біосинтезі піримідинових нуклеотидів. Автору вдалося подолати труднощі на шляху до цих сполук, і подальші біологічні дослідження є надзвичайно перспективними. Як часто буває, в процесі таких досліджень можна виявити цікаві структурні, конформаційні чи спектральні особливості сполук. Яскравим прикладом цього є виявлення автором за допомогою рентгеноструктурного дослідження внутрішньомолекулярної слабкої взаємодії C–F···C=O, що спонукає молекули 2-оксо-6-(трифторометил)-гексагідропіримідин-4-карбоксилату **4.3-5а** існувати в стерично несприятливій конформації шестичленного циклу з аксіальною орієнтацією CF_3 та CO_2Me груп.

7. Дискусійні питання та зауваження щодо дисертації.

Вагомим внеском в органічну хімію є, без сумніву, розробка асиметричних органокаталітичних реакцій. Однак, енантіоселективність багатьох вивчених перетворень є помірною. Як побажання, у майбутніх дослідженнях можна було б використати як органокаталізатори біциклічні аналоги пролінів, які, як повідомлялося в літературі, можуть приводити до значного підвищення селективності перетворень порівняно з проліном (наприклад, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 282 –285).

Сторінка 123: «Нагрівання мезилатів **2.2-7а-в** в ацетонітрилі у присутності карбонату калію неочікувано приводило до раніше не відомих трифторометилзаміщених азетидинів **2.2-8а-в** з виходами до 92% (схема 2.2-3).» Незрозуміло, чому цей результат був неочікуваним. Для сполук **2.2-7а-в** цілком імовірним було перетворення в азетидини, шляхом внутрішньомолекулярної реакції нуклеофільного заміщення. Подібна реакція використовувалася, наприклад, у синтезі похідних азетидинкарбонової кислоти (*Tetrahedron*, 54, 2619 (1998)).

Не зрозуміло, що означає термін «м'які аеробні умови реакції» (сторінка 153).

Сторінка 160: «Будова сполуки **3.2-18а** підтверджена за допомогою експерименту NOE, який завдяки чіткій взаємодії протонів Н6 та Hb (схема 3.2-6) засвідчив також переважну s-trans конформацію стирильного замісника в розчині $CDCl_3$.» Чи підтверджується транс-конфігурація при подвійному зв'язку у даному разі віцинальною константою спін-спінової взаємодії між олефіновими протонами?

Сторінка 162: «Особливо цінним нам видається продукт, отриманий з найпростішого вінілпінаколату **3.2-20e** (сполука **3.2-18e**)». Не пояснюється, в чому цінність саме цієї сполуки (хоча наведено посилання на літературні джерела). На цій же сторінці: «**3.2-20a-д** мають фторесцентні властивості» - маються на увазі, очевидно, флуоресцентні властивості; наведено максимум емісії, однак не вказано довжину хвилі збудження.

Викладені вище зауваження носять дискусійний характер і в цілому несуттєво впливають на високий науковий рівень дисертаційного дослідження Сукача В.А.

Загальний висновок.

Подана до захисту робота є завершеним науковим дослідженням. Дисертація містить чітко сформульовані наукову новизну, має практичне і теоретичне значення, окреслює новий науковий напрямок у галузі органічної хімії. За обсягом отриманих результатів та глибиною отриманих висновків вона повністю відповідає вимогам пп. 9, 10, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою КМ № 567 від 24.07.2013 р., із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., № 943 від 20.11.2019 р., № 607 від 15.11.2020 р. до дисертацій, що висуваються на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук, а її автор, Сукач Володимир Андрійович, заслуговує на присудження йому наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія.

Офіційний опонент –

Завідуючий кафедрою супрамолекулярної
хімії Інституту високих технологій
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка,
д. х. н., проф. Комаров І.В.