# ВІДГУК

офіційного опонента **Походила Назарія Тарасовича**
на дисертаційну роботу **Сукача Володимира Андрійовича**
***"Трифторометилкетіміни та їх гетероциклічні аналоги в регіо- та стереоселективних реакціях із С-нуклеофілами"***,
подану на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук
за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія

**Актуальність вибраної теми**. Хімія фторпохідних органічних сполук є однією з найзатребуванішою і водночас недостатньо вивченою тематикою в органічній хімії. Довгий час роботи з введення фторованих фрагментів в органічні молекули, вивчення їх впливу на реакційну здатність функційних груп і дослідження властивостей одержаних сполук були доступні лише для обмеженої кількості наукових груп. Водночас із відкриттям цілої низки цінних властивостей фторвмісних сполук, зокрема здатності покращувати фармакологічний профіль відомих біоактивних агентів шляхом біоізостерного заміщення карбонільних груп та/або введення фторованих замісників для покращення метаболічної стійкості чи проникності сполук, стали значно доступнішими джерела фторованих субстратів, і з'явилися умови для їх широкого дослідження. Саме до реагентів, що є надзвичайно перспективними, хоча і недостатньо вивченими, будівельними блоками в органічному синтезі, слід віднести трифторометилкетіміни. Підтвердженням цих слів є представлений в роботі огляд новітніх відкриттів у хімії трифторометилкетімінів, що демонструють унікальність їх властивостей та яскраво свідчать про актуальність таких досліджень.

Мета і конкретні завдання дисертаційної роботи сформовані відповідно до актуальності та є науково обґрунтованими. Робота представлена в руслі наукової тематики Інституту органічної хімії НАН України і є складовою держбюджетних тем цієї установи.

**Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.** Отримані здобувачем результати при відкритті, розробці та дослідженні нових реакцій трифторометилкетімінів та їх гетероциклічних аналогів із С-нуклеофілами, які наведені в анотації, вступній частині та висновках дисертації, відповідають критеріям новизни в області органічної хімії.

До найвагоміших результатів з елементами наукової новизни слід віднести:

- розроблений ефективний асиметричний органокаталітичний метод синтезу нових енантіомерно збагачених 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів та запропонований й обґрунтований імовірний механізм енантіоселективної реакції, що лежить в його основі;
- знайдені нові перетворення енантіозбагачених 4-аміно-4-арил-5,5,5-

трифторопентан-2-онів в оптично активні трифторометилвмісні 5,6-дигідропіридин-2(1Н)-они;

- розроблений препаративний метод одержання оптично активних 3,4-дигідропіримідин-2(1Н)-онів(тіонів);
- опрацьовані методики одержання нових оптично активних β-трифторометил-β-ізоціанатокетонів та 4-трифторометил-4Н-1,3-окса(тіа)зинів;
- запропонована препаративна методологія отримання 7-арил-5-метил-7-трифторометил-1,3,6,7-тетрагідро-2Н-1,4-діазепін-2-онів;
- розроблена реакція енантіозбагачених 4-аміно-4-арил-5,5,5-три-фторопентан-2-онів з 2,5-диметокситетрагідрофураном в умовах кислотного каталізу, що є ефективним варіантом синтезу оптично активних 3-трифторометил-3Н-піролізинів;
- розроблений метод синтезу рацемічних 4-арил-4-трифторометилімідазолідин-2-онів;
- знайдений неочікуваний перебіг реакції, що приводить до трифторметильних похідних N-гідроксигідантоїнів, при дії нітриту натрію на нітрокарбамати;
- розроблені методи синтезу раніше невідомих алкіл(арил) 3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутаноатів та діастереомерно чистих α-гідроксизаміщених β-(гет)арил-β-трифторометил-β-амінокислот декарбоксилювальним приєднанням малонової кислоти (її моноестерів) та тартронової кислоти відповідно до згенерованих in situ N-триметилсиліл-1-арил-2,2,2-трифторометилкетімінів;
- розкритий 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-1Н-піролізин-1-онів;
- розроблений новий підхід до синтезу раніше невідомих естерів 4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5- карбонової кислоти реакцією бензил-N-(1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліден)карбамату з β-амінокротонатами, вивчені їх подальші перетворення;
- знайдені закономірності приєднання С-нуклеофільних реагентів до π-спряженої системи ендоциклічних C=N та C=C зв'язків 4-трифторометилпіримідин-2(1Н)-онів. У межах цих досліджень запропоновані зручні методи синтезу: ізомерних піроло[3,4-d]піримідин-2,5-діонів, на основі регіоселективного приєднання нітрометану до 4-трифторометилпіримідин-5-карбоксилатів, з подальшою відновною циклізацією, трифторометилвмісних похідних 4,5-дигідрооротової кислоти та її естерів регіоселективним гідроціануванням 5,6-незаміщених 4-трифторометилпіримідин-2(1Н)-онів в органокаталітичній реакції з триметилсилілціанідом та подальшим перетворенням у відповідні метилові естери;

- виявлений регіоконтроль реакції декарбоксилювального приєднання за Міхаелем до 4-трифторометилпіримідин-2(1H)-онів, під впливом полярності розчинника у випадку малонової кислоти, а також замісника у випадку моно(тіо)естерів малонової кислоти та β-кетооцтових кислот.

**Практична цінність роботи.** Отримані результати роботи, беззаперечно, є цінними і в практичному аспекті, адже розроблено препаративні методики органокаталітичного енантіоселективного синтезу хіральних β-трифторометил-β-амінокетонів та на їх основі оптично активних трифторометилвмісних похідних піридину, піримідину, 1,3-окса(тіа)зину, піролізину та діазепіну. Запропоновані нові регіоселективні підходи дозволяють одержувати молекулярне різноманіття 4-фтороалкілпіримідин-2(1*H*)-онів та застосовувати їх як реагентів низки трифторометилвмісних функціоналізованих похідних, зокрема: 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 тощо; конденсованих систем – піролопіримідиндіонів. Розроблені ефективні синтетичні протоколи одержання β-трифторометил-β-амінокислот, 4(6)-$CF_3$-вмісних піримідинілоцтових кислот, їх (тіо)естерів, піримідинілацетонітрилів та 4-(2-оксоалкіл)піримідонів. Продемонстровано синтетичний потенціал β-трифторометил-β-амінокислот 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. Ці методики, а також одержані сполуки, є практично цінними для створення функціональних матеріалів, зокрема лікарських засобів.

**Ступінь обґрунтованості наукових результатів, положень і висновків, їх достовірність.** Експериментальна частина дисертації, в якій описані способи отримання та методи доказу будови нових сполук, а також анотація і висновки, сформульовані на їх основі, доведені комплексним фізико-хімічним дослідженням (ЯМР, УФ та ІЧ-спектроскопією, хроматомас-спектрометрією та рентгеноструктурним аналізом), а також переконливими хімічними перетвореннями. Окремо варто відзначити застосування рентгеноструктурного аналізу для всіх ключових перетворень для доведення їх напрямку реакцій та структурних особливостей одержаних оптично активних сполук. Усі наведені схеми реакцій є коректними, достовірними та обґрунтованими.

**Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту.** Основний зміст дисертаційної роботи **Сукача В.А.** викладена на 277 сторінках (загальний обсяг дисертації 372 сторінки). Робота складається із анотації, вступу, п'яти розділів, висновків та переліку використаних джерел (513 найменувань), містить 141 схему, 24 таблиці та 29 рисунків.

У **першому розділі** дисертації проаналізовано наукові роботи, присвячені темі дисертаційного дослідження, добре обґрунтовано його актуальність, вибір

об'єктів та предметів аналізу. Розглянуто основні структурні типи ациклічних трифторометилкетімінів та їх взаємодія з С-нуклеофілами. Аналіз літературних даних супроводжується не лише відображенням відомих хімічних перетворень, але й дослідженням специфіки цих реакцій, особливостей їх використання та ймовірних механізмів. Зазначено, що NH-кетіміни є не менш ефективними за їх N-захищені аналоги, а сам напрям досліджень має значний нерозкритий потенціал для синтезу поліфторалкілвмісних похідних α-третинних амінів, у тому числі енантіоселективно. У розділі представлено дослідження асиметричної органокаталітичної реакції Манніха на основі N-незаміщених арилтрифторометилкетімінів з ацетоном, реакції декарбоксилювального приєднання малонової кислоти та її похідних до N-незаміщених арилфтороалкілкетімінів, органокаталітичні реакції приєднання С-нуклеофілів за участю N-(трифторометилалкіліден)карбаматів та сечовин.

У **другому розділі** представлено дослідження із застосування продуктів приєднання С-нуклеофілів до ациклічних трифторометилкетімінів у синтезі гетероциклічних систем, зокрема синтез оптично активних 4-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1H)-онів, 4-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів, 3,4-дигідрооксазин-2-онів, 4-арил-4-трифторометил-4H-1,3-окса(тіа)зинів, S(-)-7-арил-5-метил-7-трифторометил-1,3,6,7-тетрагідро-2H-1,4-діазепін-2-онів та S(-)-3-арил-1-метил-3-трифторометил-3H-піролізинів, 4-аміно-4-(трифторометил)-3,4-дигідрохінолін-2(1H)-ону та 1,3-оксазинонів, 2-арил-2-(трифторометил)азетидинів, 3-арил-3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-онів. У розділі, окрім представлених результатів дисертаційної роботи, наведено роботи інших авторів, що обґрунтовують доцільність наукових пошуків у цьому напрямку, наводяться дані з дослідження практичного застосування сполук та наведених типів перетворень.

У **третьому розділі**, який присвячений реакціям приєднання С-нуклеофілів до гетероциклічних трифторометилкетімінів, наведено споріднені гетероциклічні системи – трифторометилзаміщених хіназолін-2(1H)-онів, 1,4-бензоксазинони, хіноксалін-2(1H)-они та циклічних N-сульфонілкетімінів, а також неактивованих гетероциклічних кетімінів, розглянуто їх перетворення. Представлено результати власних досліджень дисертанта щодо синтезу і подальших перетворень похідних 4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів. Основними реакціями, висвітленими в цьому розділі, є реакції декарбоксилювального приєднання (малонової кислоти та її моно(тіо)естерів, β-кетокислот та ціаноцтової кислоти), приєднання нітрометану, гідроціанування. Слід відмітити, що фактично до всіх ключових перетворень у роботі наведені таблиці оптимізації умов реакції та обговорені ймовірні механізми.

**Четвертий розділ** окреслює синтетичний потенціал продуктів приєднання С-нуклеофілів до гетероциклічних аналогів трифторометилкетімінів. Представлено синтез 7а-трифторометилпіроло[3,4-d]піримідинів, трифторометилвмісних аналогів

3,4-дигідрооротової кислоти та тетрагідропіримідинілоцтових кислот.

У **п'ятому розділ** описані методики експериментальних досліджень та фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук, що забезпечують достовірність положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Автореферат та опубліковані праці у повному об'ємі охоплюють змістовну частину дисертаційної роботи.

**Зауваження та загальна оцінка роботи.** В цілому, дисертаційна робота **Сукача В.А.** є завершеним у межах поставлених завдань фундаментальним науковим дослідженням із вираженим практичним застосуванням, яке позбавлене суттєвих хиб та принципових недоліків. Оформлення і представлення роботи заслуговує окремої похвали і високої оцінки. Монографічний стиль викладу матеріалу знайомить читача не лише з результатами, одержаними здобувачем, але й висвітлює проблематику і перспективи застосування методології С-нуклеофільного приєднання до фторометилкетімінів загалом. Разом із тим, при детальному ознайомленні із викладеним дисертаційним матеріалом виникла низка зауважень:

1. Оскільки в основній частині роботи автор не лише наводить результати своїх досліджень, а й вдало поєднує їх обговорення разом із літературними даними, можливо, варто було б більш акцентовано їх виділяти (для прикладу, замість «встановлено» писати «нами встановлено»), а також до окремих розділів варто було навести висновки, щоб узагальнити обмеження та перспективи застосування обговорених реакцій.

2. Чи при перетворенні 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів **1.2-2** у відповідні аміноспирти **2.1-1** та диаміни **2.1-3** були спроби використати хіральні методи відновлення чи розділення речовин, щоб одержати чисті діастереомери та збільшити практичну цінність таких сполук?

3. Для реакції S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів **1.2-2** з ацетооцтовим та трифтороацетооцтовим естерами, що приводить до S(+)-6-арил-4-метил-3-(трифторо)ацетил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-онів **2.1-8**, запропоновано ймовірний механізм через проміжні кетени, який виглядає правдоподібно, проте твердження на його доведення щодо реакції з ціанооцтовим естером, яка не відбувалася, оскільки, на думку автора, останній не здатний генерувати кетен, є дискусійним. Перш за все утворення ціанокетену з ціанооцтового естеру є відоме і тому не може бути повністю виключене. Крім того, можливо, варто було б використати, для прикладу, 4-нітрофеніл ціаноацетат як потенційне джерело ціанокетену та 3-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-3-оксопропаннітрил як ацилюючий агент, щоб перевірити як альтернативні механізми, так і можливість утворення (S)-6-арил-4-метил-2-оксо-6-(трифторметил)-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-карбонітрилів у цій реакції.

4. Перетворення Штаудінгера, азидів **2.1-22** в імінофосфорани **2.1-22**, скоріш за все відбувалося при кімнатній температурі, як зазначено в статті автора [247], а не при 80 °С, як зображено на схемі 2.1-11. Надто зважаючи на умови реакцій і високі виходи, можна було би спробувати здійснити перетворення хлорацетамідів 2.1-21 у цільові діазепін-2-они однореакторно послідовним додавання реагентів.

5. При дослідженні гідроціанування 5,6-незаміщених 4-(трифторометил)-піримідин-2(1Н)-онів як джерела нуклеофільного ціаніду було використано «класичний реагент» триметилсилілціанід, а також ацетонціангідрин та ціановодень, з останніми реакція не відбувалася. Чи не пробували в таких реакціях ціаніди металів?

6. На жаль, не на всіх схемах і коментарях до них вказано виходи сполук, що змушує шукати їх в експериментальній частині чи в оригінальній статті.

7. Є поодинокі помилки машинного набору, зокрема, як наслідок логічної та водночас громіздкої нумерації сполук на низці схем у номерах відсутній дефіс або замінений нулем (для прикладу, Схеми 2.1-1, 2.1-9, 2.1-24, 2.3-2, 3.3-2). Крім того, на Схемі 2.1-4 при зображенні залишку кетоестерів пропущений фрагмент СО (в авторефераті все відображено вірно).

**Висновок про відповідність дисертації умовам положення**.

Зазначені зауваження не впливають на високу оцінку роботи в цілому і не применшують її наукового рівня. Вважаю, що за актуальністю та новизною отриманих результатів, їх практичним значенням дисертаційна робота **Сукача Володимира Андрійовича** «***Трифторометилкетіміни та їх гетероциклічні аналоги в регіо- та стереоселективних реакціях із С-нуклеофілами***» повністю відповідає вимогам до докторських дисертацій, викладених у «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами) та регламентуючим документам Міністерства освіти і науки України, а її автор – **Сукач Володимир Андрійович** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – «органічна хімія».

Офіційний опонент:
Провідний науковий співробітник
кафедри органічної хімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка,
доктор хімічних наук, старший дослідник Н.Т. Походило

Підпис Н.Т. Походила засвідчую:
Вчений секретар Львівського національного
університету імені Івана Франка, доцент О.С. Грабовецька