

**ВІДГУК**  
офіційного опонента на дисертаційну роботу  
**Бугери Максима Ярославовича**  
«Використання нових дифлуорометиленовмісних будівельних блоків для синтезу  
аналогів природних амінокислот та азотовмісних гетероциклів»,  
що представлена на здобуття наукового ступеня **кандидата хімічних наук**  
за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Дисертаційна робота Бугери М. Я. присвячена надзвичайно *актуальному* напрямку досліджень, а саме синезу нових поліфункціональних дифлуорометиленовмісних будівельних блоків і їх наступному використанню для одержання флуорованих аналогів природних амінокислот та нітрогеновмісних гетероцикліческих сполук. Автор зазначає, що приблизно 25% нових лікарських препаратів містять принаймні один атом Флуору. Проте наведені дані дещо применшенні. За останні два десятиліття введення атомів Флуору стало однією з важливих структурних рис сучасних фармацевтических препаратів. На сьогодні серед найбільш успішних лікарських засобів майже половина містить атоми Флуору. У 2018–2019 pp. FDA (Food and Drug Administration) затвердило 28 препаратів, у структурі яких наявні різні типи фруоровмісних замісників, у тому числі дифлуорометильна група. Для цих сполук характерний надзвичайно широкий спектр біологічної дії. Серед них є препарати для лікування мігрені, розсіяного склерозу, шизофренії, різних форм раку, безсоння, ВІЛ, ревматоїдного артриту, туберкульозу, малярії тощо.

В останні роки зростає зацікавленість дифлуорометиленовмісними будівельними блоками як зручними вихідними речовинами для синезу нових флуорованих біологічно активних речовин. Синтетичні стратегії, що використовують CF<sub>2</sub>-вмісні будівельні блоки є важливим альтернативним підходом до дифлуорометиленовмісних аналогів природних та синтетических сполук, адже методи прямого введення дифлуорометиленової ланки у молекули мають низку обмежень та є доволі дорогими. Отже вищенаведені дані вказують на безумовну *актуальність* розробки методів синезу нових дифлуорометиленовмісних будівельних блоків із доступних реагентів з наступним їх використанням для одержання флуорованих аналогів природних амінокислот та нітрогеновмісних гетероцикліческих сполук як перспективних біорегуляторів.

Дисертаційну роботу виконано *в рамках тем* відділу тонкого органічного синезу Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України в 2012-2020 pp.: “Синез нових фтор- та фосфорорганіческих реагентів для одержання біологічно активних сполук” (2014-2018 pp., тема 2.1.10.19-14, № держреєстрації 0114U003043), “Синез нових флуоро- і фосфоровмісних ацикліческих та гетероцикліческих аналогів природних сполук” (2019-2021 pp., тема 2.1.10.19-19, № держреєстрації 0119U100611).

Дисертаційна *робота* викладена на 150 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку використаних літературних джерел (143 найменування). *Перший розділ* містить літературний огляд, де зазначені характерні для  $\text{CF}_2$ -групи геометричні особливості і наведені приклади  $\text{CF}_2$ -вмісних природних сполук та синтетичних лікарських препаратів із зазначенням механізмів їх біологічної дії. Вивчаючи описані в літературі методи синтезу дифлуорометиленовмісних речовин, автор виділяє дві основні стратегії: пряме дифлуорування за допомогою флуоруючих реагентів та конструювання цільових молекул з використанням будівельних блоків, що вже містять у своїй структурі  $\text{CF}_2$ -групу. Автор наводить порівняння цих підходів, аналізуючи доступність, екологічну складову, зручність та практичність кожної зі стратегій. Дані літературного огляду підсумовано детальними та вичерпними висновками, що підтверджують актуальність роботи. У наступних розділах представлені результати власних досліджень Максима Ярославовича. *Другий розділ* присвячено вивченю реакції радикального приєднання етилбромодифлуороацетату та інших  $\text{CF}_2\text{Br}$ -вмісних реагентів до алкоксиалкенів під дією  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . Цю методологію було успішно використано як ключову стадію в синтезі нового  $\text{CF}_2$ -вмісного аналога  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК), а саме 3,3-дифлуоро-ГАМК. Будову одержаної сполуки вивчено за допомогою рентгеноструктурного дослідження, а також проведено експериментальне визначення значення рРа для 3,3-дифлуоро-ГАМК і порівняно одержані дані з літературними відомостями для нефлуорованого та монофлуорованого аналогів. Показано, що введення кожного наступного атома Флуору приводить до зміни рРа як аміно-, так і карбоксильної функції приблизно на одиницю. Синтетичний потенціал приєднання етилбромодифлуороацетату до активованих алkenів успішно продемонстровано розробкою зручного підходу до одержання мультиграмових кількостей іншого дифлуоровмісного аналога ГАМК, а саме 2,2-дифлуоро-ГАМК. Розроблений метод дозволив синтезувати 53 г бажаного ізомеру, використовуючи як ключову стадію приєднання етилбромодифлуороацетату до бензилакрилату в присутності міді та тетраметилендіаміну (ТМЕДА), і є набагато зручнішим, дешевшим і безпечнішим порівняно з підходом, описаним раніше. Наступне дослідження приєднання етилбромодифлуороацетату до  $\alpha,\beta$ -ненасичених похідних дегідроаланіну та дегідропроліну в умовах  $\text{Cu}/\text{TMEDA}/\text{TGF}$ , які автор називає умовами Кумадакі, дозволило синтезувати такі перспективні з огляду на будову поліфункціональні  $\text{CF}_2$ -вмісні будівельні блоки як  $\gamma,\gamma$ -дифлуороглутамінова кислота,  $\gamma,\gamma$ -дифлуороглутамін та норалкільний аналог кайнової кислоти. *Третій розділ* дисертації присвячено розробці методу синтезу нових арилдифлуорометилензаміщених  $\beta$ -алкоксіенонів, на основі яких у подальшому був синтезований ряд нітрогеновмісних гетероцикліческих сполук з  $\text{CF}_2$ -лінкером. Автором розроблена препаративна методика синтезу флуороалкільвмісних  $\alpha$ -бромометиленонів і досліджено їх реакційну здатність у реакціях нуклеофільного заміщення, а також реакціях гетероциклізації з різноманітними бінуклеофілами. У результаті було отримано нові цікаві представники ряду ізоксазоліну та тіазину. *Четвертий розділ*

дисертаційного дослідження містить детальні експериментальні дані для всіх синтезованих автором сполук. Структуру і склад одержаних продуктів надійно доведено за даними спектроскопії ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  і  $^{19}\text{F}$ , двомірної спектроскопії ЯМР, мас-спектрометрії, ІЧ-спектроскопії та елементного аналізу. Достовірність і новизна отриманих автором результатів не викликають сумнівів. За змістом дисертація віповідає спеціальності 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Матеріали дисертації Бугери М. Я. повною мірою висвітлені у 13 наукових публікаціях, серед яких 5 статей у фахових високорейтингових наукових журналах (*Synthesis*, *J. Org. Chem.*, *J. Fluor. Chem.*, *Eur. J. Org. Chem.*, *Журн. орг. та фарм. хімії*) та тези 8 доповідей на міжнародних та всеукраїнських конференціях. Зміст автореферату є ідентичним з основними положеннями дисертації.

Отже Максимом Ярославовичем було здійснено актуальне комплексне наукове дослідження, проведене на високому експериментальному та теоретичному рівні. Розроблені автором зручні та ефективні підходи до синтезу  $\text{CF}_2$ -вмісних аналогів ГАМК, глутамінової кислоти, глутаміну та потенційно біологічно активних нітрогеновмісних гетероциклів, виходячи з нових низькомолекулярних функціоналізованих будівельних блоків, отриманих, в свою чергу, з доступного етилбромодифлуороацетату, демонструють практичну цінність роботи та підкреслюють її важливість для біоорганічної та фармацевтичної хімії. При цьому належну увагу було приділено можливості маштабування розроблених методик, що дозволяє одержувати ключові похідні у кількості десятків грамів і створює подальші перспективи застосування цих методик в органічному синтезі, агрохімічній та медичній промисловості.

Загалом дисертація Бугери М. Я. оформлена відповідно до вимог і містить всі необхідні структурні елементи. Стиль і порядок викладення матеріалів дослідження практично позбавлені недоліків. Проте, на мою думку, автору все ж варто було приділити більше уваги належному оформленню дисертації. Так, некоректною є нумерація сполук: літературний огляд містить номера сполук від 1 до 102, у той час як у другому розділі автор починає нумерацію спочатку і, таким чином, ключова вихідна сполука дослідження (етилбромодифлуороацетат, ЕБДФА) має номер 30 у першому розділі та номер 1а – у наступних. Недоречним є одночасне застосування різних форматів номенклатури органічних сполук, а саме назв хімічних елементів (Флуор, Карбон та Сульфур поряд з азотовмісними, а не нітрогеновмісними гетероциклами). Список умовних скорочень поряд з наявними занадто очевидними скороченнями замісників (Et, Me, Ph) не містить набагато менш вживаних позначень таких реагентів як KHMDS, TBSCl, PDC, AIBN, DPAA, ГМФТА тощо. Також варто зазначити, що не зйвиими були б висновки до кожного розділу і посилання на власні публікації у тексті дисертації. Серед інших зауважень слід зазначити:

- наявні непоодинокі помилки при нумерації сполук (наприклад, відсутня сполука під номером 56; на стор. 45 у тексті замість сполуки 79 згадується похідна 87; в експериментальній частині замість потрібних номерів 9-12 наведені – 11-14; подібні помилки також наявні на стор. 32, 47, 62, 77, 115);
- наведені в експериментальній частині структурні формули синтезованих сполук полегшують сприйняття, але при цьому для сполуки 46р наведені невірний номер (46т) та структурна формула;
- на стор. 77 (рис. 3.2) структурна формула сполуки 46т містить етоксильну групу, хоча має містити метоксильну;
- не наведені CCD (Cambridge Crystallographic Database) номери для сполук, охарактеризованих за допомогою рентгеноструктурного дослідження;
- некоректне вживання родового відмінку для слів: атом, аналог, контроль, фермент, фрагмент, каталізатор, агоніст та спектр;
- часте вживання «в якості» замість «як» та «похідне» замість «похідна», а також «область» замість доречних за контекстом слів «галузь» та «ділянка»;
- невдале вживання дієслова «призводить» замість «приводить» для випадків з позитивним результатом;
- у загальних висновках замість тексту «в умовах реакції Кумадакі» було б більш доречно навести конкретні умови перетворення, тобто Cu/TMEDA/TГФ;
- ідентичність посилань 127 та 136.

Зазначені зауваження не мають суттєвого впливу на **високу загальну позитивну оцінку** роботи. Вважаю, що за своєю актуальністю та новизною отриманих результатів, їх практичним значенням кандидатська дисертація «Використання нових дифлуорометиленомісних будівельних блоків для синтезу аналогів природних амінокислот та азотовмісних гетероциклів» **відповідає вимогам** п. п. 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ №567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ №656 від 19.08.2015 р., №1159 від 30.12.2015 р. та №567 від 27.07.2016 р.), а її автор – **Бугера Максим Ярославович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата хімічних наук** за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент,  
старший науковий співробітник  
кафедри органічної хімії хімічного факультету  
Київського національного університету  
імені Тараса Шевченка,  
кандидат хімічних наук



А. В. Бійцева