

ВІДЗИВ

на дисертацію Бугери Максима Ярославовича

“ ВИКОРИСТАННЯ НОВИХ ДИФЛУОРОМЕТИЛЕНОВМІСНИХ
БУДІВЕЛЬНИХ БЛОКІВ ДЛЯ СИНТЕЗУ АНАЛОГІВ ПРИРОДНИХ
АМІНОКИСЛОТ ТА АЗОТОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ”, представлену на здобуття
наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 –
біоорганічна хімія

Одним з актуальних завдань, що стоять перед хіміками-синтетиками, є отримання нових біологічно активних речовин, що поєднують у своїй структурі фармакофори різної природи. Зокрема, флуоровмісні органічні сполуки відіграють надзвичайно важливу роль у створенні нових лікарських засобів. Один з підходів, який використовується хіміками, полягає в введенні флуору в уже відому у біологічно активну сполуку, що є ефективним засобом для покращення її фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Останніми роками відмічається значний інтерес до синтезу дифлуорметиленовмісних речовин, як привабливих вихідних сполук для синтезу флуорованих аналогів природних сполук та нових потенційно біологічно активних речовин. Практичний інтерес при цьому полягає у розробці таких методів синтезу, які дозволяють створення великих бібліотек нових хімічних сполук для тестування. Ця синтетична проблема є важливою і дисертаційна робота Бугери М.Я., присвячена вдосконаленню і розширенню методів синтезу нових дифлуорометиленовмісних будівельних блоків, дослідженню хімічних властивостей цих сполук і можливостей їх використання, у цьому сенсі є **актуальною**.

Мета і задачі дослідження. Головна мета авторського дослідження полягала в розробці препаративних методів синтезу нових дифлуорометиленовмісних будівельних блоків на основі етил

бромодифлуороацетату та застосування їх для одержання перспективних аналогів природних амінокислот, а також для синтезу флуоровмісних гетероциклів.

Для досягнення цієї мети автором детально досліджені нові та вдосконалені відомі реакції приєднання етил бромодифлуороацетату до алкоксиалкенів, а також до інших активованих алкенів в умовах реакції Кумадакі.

Вивчена можливість використання отриманих в результаті цих реакцій CF_2 вмісних будівельних блоків для синтезу флуорованих аналогів γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), глутамінової кислоти та глутаміну.

Досліджені реакції гетероциклізації $Ar(Het)CF_2$ -вмісних енонів, що дозволило створити методи синтезу нових дифлуорометиленовмісних гетероциклів.

Слід відмітити, що більшість з описаних в дисертації сполук раніше практично не вивчалися, отже отримані автором результати становлять наукову новизну роботи.

Дисертація складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних літературних джерел та додатку. Робота викладена на 150 сторінках друкованого тексту, містить 75 схем, 30 рисунків та 3 таблиці. Список використаних джерел нараховує 143 найменувань.

В першому розділі представлений детальний огляд літератури щодо методів синтезу дифлуорометиленовмісних сполук, суттєве місце серед яких займає використання етил бромодифлуороацетату, а також розглянуті відомі лікарські препарати, що містять CF_2 -фрагмент в своїй структурі.

В той же час, незважаючи на значну кількість літературних даних щодо використання етил бромодифлуороацетату в різних реакціях, потенціал цього реагенту, особливо для синтезу більш складних поліфункціональних молекул, був досліджений в меншій мірі. Дисертаційна робота М.Я. Бугери в значній мірі надолужує ці недоліки і таким чином є **новою і оригінальною**.

Другий розділ дисертації описує результати вивчення реакцій приєднання етил бромодифлуороацетату та інших CF_2Br -вмісних реагентів до

алкоксиалкенів, бензилакрилату та α,β -ненасичених похідних α -амінокислот. Важливим практичним результатом виконаної роботи стало створення зручних методів синтезу 2,2- і 3,3- дифлуоро- γ -аміномасляних кислот, а також γ,γ -дифлуороглутамінової кислоти та γ,γ -дифлуороглутаміну.

Третій розділ присвячений синтезу нових дифлуорометиленовмісних β -алкоксивінілкетонів та їх застосуванню в реакціях гетероциклізації, отриманню α -бромометилвмісних β -алкоксивініл(поліфлуоралкіл)кетонів та їх реакціям з нуклеофілами та біонуклеофілами.

Отримані при проведенні цих досліджень результати, на мій погляд, можуть мати велике практичне значення для хіміків, які працюють в галузі синтезу таких потенційно цікавих флуоровмісних гетероциклів як ізоксазоли і тіазини.

Рецензована робота виконана на високому науковому рівні. Одержано та узагальнено великий за об'ємом експериментальний матеріал, опис якого міститься в **четвертому розділі** дисертації. Автор виявив експериментальну майстерність для виділення та ідентифікації одержаних сполук. Структура і склад синтезованих речовин підтверджена за допомогою методів спектроскопії ядерного магнітного резонансу, ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії та рентгено-структурного аналізу.

Отже, **достовірність основних результатів та висновків** не викликає сумніву і в мене немає серйозних зауважень по суті наведених в дисертації результатів.

Проте на деяких моментах, які, на мій погляд, треба було б відобразити, хочу зупинитися.

На стор. 26 в літературному огляді говориться про використання диетиламіотрифлуоросульфурану для перетворення альдегідів і кетонів у дифлуорометиленовмісні сполуки, проте відповідні літературні посилання [23, 25,26] стосуються інших реагентів.

На стор. 56 дисертації автор пояснює відсутність утворення продуктів реакції між ЕБДФА і 2-етоксистиреном або 1-етоксистиреном електронегативним або стеричним ефектами фенільної групи. Ці ефекти

дійсно відрізняються від відповідних ефектів метильної групи в алкоксипропенах, де реакції з ЕБДФА проходять, проте така різниця в результатах дозволяє замислитися над можливо досить вузькими межами розглянутої реакції. Невже навіть присутність такого замісника як феніл з далеко не самими значними електрононегативним і стеричними факторами вже становить перешкоду на шляху реакції? Крім того не зрозуміло чому присутність фенільної групи в першому або другому положенні стирену мають однаковий негативний вплив на протікання реакції.

Дисертант повідомляє про знайдений ним метод синтезу ацеталей **3ж** і **3з**, що містять фосфорильний і сульфонільний замісники. Безумовно, це перспективні в синтетичному плані сполуки і в першу чергу було б цікаво отримати відповідні альдегіди. Проте в дисертації про це нічого не повідомляється. Не повідомляється також, що альдегід відповідний ацеталю **3ж** був отриманий іншими методами (Synlett 2009. 6. 981; J.Fluor.Chem.1989, 44, 275), а про синтез сполуки **3з** (стор. 57, 92) повідомлялось раніше в J.Org.Chem. 2007, 72(15), 5824.

Описуючи невдалу спробу отримання 2,2-дифлуоро-ГФМК з ацеталю **3а** (стор. 62-63) дисертант припускає що результатом реакції було отримання ненасиченого альдегіду - етил-2-флуоро-3-форміл-2-пропеноату **14**. Не зрозуміло, чому це припущення не було доведено виділенням продукту **14**. Адже це міг би бути новий і зручний метод отримання ненасиченого альдегіду, який, як відомо, є стабільною речовиною і був отриманий раніше більш складним шляхом (J.Fluor.Chem. 2006, 127(&), 861).

Напевно, дисертанту слід було б відмітити, що метод , який він використав для отримання сполук **46** (стор. 76) був раніше наведений в роботі Org.Lett. 2014, 16(6), 1724.

Вираз сполуки “ характеризуються високою функціалізацією структури” (стор. 82) , на мій погляд, є невдалим. Як дисертант визначає високість?

Проте висловлені зауваження не впливають суттєво на позитивну оцінку роботи.

Загальна оцінка роботи. В цілому дисертаційна робота Бугери М.Я. є цілісним науковим дослідженням, яке виконане на серйозному науковому та експериментальному рівні. Створені зручні та ефективних підходи до синтезу флуорованих аналогів ГАМК, глютамінової кислоти, глютаміну, потенційно біологічно активних сполук гетероциклічної природи з використанням нових будівельних блоків, отриманих з етил бромодифлуороацетату.

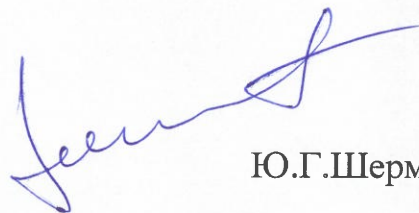
Ознайомлення з науковими працями дисертанта, які опубліковані в міжнародних фахових хімічних журналах та в науковому фаховому виданні України, дає змогу зробити висновок, що він є добре підготовленим спеціалістом в області флуороорганічної хімії. Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи.

Рецензована робота відповідає вимогам п.п.9,11,12,13 “Порядку присудження наукових ступенів“, затвердженого постановою КМУ N 567 від 24.07.2013. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ N 656 від 19.08.2015р., N 1159 від 30.12.2015р. та N 567 від 27.07.2016р.), а її автор Бугера Максим Ярославович заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент,

доктор хімічних наук, професор,

заслужений діяч науки і техніки України



Ю.Г.Шермолевич

