

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу **Борисевич Марии Валерьевны** «Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксициклопропанов в синтезе стероидов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

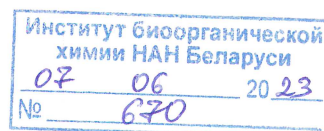
Работа Борисевич М.В. является удачным примером аппликации реакции Кулинковича и методов селективной трансформации гидроксициклопропанов в химию стероидов. Конечно, предлагаемые методы имеют общий характер, и их применение не ограничивается только формированием боковых цепей стероидов. Автор намеренно предлагает расширенный спектр субстратов с различной функциональностью, различными лабильными защитными группами и соединения различных классов нестероидного ряда. В работе удалось определить пределы применимости обнаруженных трансформаций, факторы, влияющие на протекание процесса, и объекты, к которым такие трансформации могут быть применены. Позитивной стороной является и то, что обнаруженные закономерности находятся в современном тренде органической химии, как, например, процессы С-Н активации, катализ и органическая электрохимия. Что касается химии стероидов, автор смог не только применить собственные подходы к формированию боковых цепей, но и получить ряд новых стероидов с заметной антипролиферативной активностью в отношении клеток ряда злокачественных опухолей.

Обращаясь к структуре оппонируемой работы, можно выделить три научных направления, связанных одной общей целью:

- 1) диастереоселективный синтез и изомеризация 1,2-диалкилциклопропанолов, что в приложении к стероидной химии позволяет формировать стереоселективно C^{20} -центр;
- 2) электрохимический синтез бромметилкетонов и Pd-катализируемая С-Н-функционализация аренов – процессы, позволяющие вводить разнообразные алкильные заместители в структуру стероидной молекулы;
- 3) собственно, синтез новых стероидов на базе разработанных подходов с практически значимой задачей: противоопухолевая активность.

1. Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Цель, задачи, объект и использованные методы исследования в диссертации Борисевич М.В. соответствуют паспорту по специальности 02.00.03 – органическая химия и области исследования, предметом которой является структура, направленный синтез и



реакционная способность органических соединений, являющихся по своему строению соединениями углерода (*установление структуры, изучение строения и свойств органических соединений с использованием химических, физико-химических и физических методов исследования и теоретических расчетов; изучение реакционной способности и механизмов реакций органических соединений; теоретическое и экспериментальное исследование зависимостей между строением и свойствами органических соединений; новые реакции органических соединений и методы их исследования, стереохимические закономерности протекания реакций*).

На основании анализа содержания диссертационной работы, автореферата, опубликованных научных результатов и заданий программ, в рамках которых выполнялись научные исследования, следует признать, что работа Борисевич М.В. соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия и отрасли науки – химия.

2. Актуальность темы диссертации

Волей случая, в основе предыдущей работы, которую рецензировал оппонент, также была разработка методов трансформации циклопропанолов, и настоящая диссертационная работа очень близка ей по духу. Оценивая актуальность данной работы, не постесняюсь повторить тот же тезис, который был использован ранее: разработка новых методов синтеза, в первую очередь, стереоселективных и высокоэффективных, разработка экономичных и ресурсосберегающих подходов к синтезу соединений, обладающих определенными полезными свойствами и необходимых для фармацевтики, сельского хозяйства и промышленности, была, есть и будет актуальной задачей.

Диссертационная работа соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь и выполнялась в рамках заданий ГП «Химические технологии и материалы» на 2016-2020 годы и ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» на 2021-2025 годы, а также была поддержана 4 грантами БРФФИ.

3. Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Проанализировав выносимые на защиту положения и основные научные результаты диссертационной работы Борисевич М.В., оппонент без сомнения признает их значимыми и относит их к новым.

Таковыми являются:

- метод получения диастеремерно чистых гидроксциклопропанов из алкенов, содержащих стереоцентр в аллильном положении;
- метод региоселективной изомеризации 1,2-дизамещенных циклопропанолов в α -метилкетоны с высокой диастереомерной чистотой;
- оригинальный способ введения C-заместителей в C²¹ положение боковой цепи стероидов, включающий диастереоселективное гидроксциклопропанирование 17-винилстероидов, раскрытие трехчленного цикла и кросс-сочетание образовавшихся продуктов с галогенпроизводными;
- электрохимический способ синтеза α -галогенметилкетонов из моно- и 1,2-дизамещенных циклопропанолов и галогенидов магния;
- 2-(неопентилсульфинил)анилидная группа в качестве направляющей для Pd-катализируемого орто-бисацетоксилирования и алкенилирования производных арилукусусных кислот;
- стероиды с разнообразными функциональными группами при C²¹-C²³, проявляющие антипролиферативную активность в отношении клеток MCF-7 (рак молочной железы) и 22Rv1 (рак простаты), полученные с использованием разработанного метода диастереоселективного гидроксциклопропанирования и функционализации.

4. Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения и выводы, представленные в диссертации Борисевич М.В., объективны, достоверны и базируются на экспериментальном материале, полученном с применением современных физико-химических методов исследования структуры и состава (ЯМР и ИК спектроскопия, масс-спектрометрия и др.). Теоретические построения, касающиеся объяснения механизмов протекания реакций, не противоречат современным представлениям, вполне логичны и согласуются с экспериментом.

Обработка и обсуждение полученных результатов выполнена корректно, с использованием собственных экспериментальных данных, сведений, полученных из литературных источников. Выводы аргументированы, обоснованы и не вызывают сомнений.

5. Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость данной диссертационной работы несомненна: автором предлагается ряд новых методов и методик (диастереоселективное циклопропанирование и раскрытие цикла, способ синтеза резорцинов путем бис-ацетоксилирования и т.д.),

имеющих общий характер. Общий характер предложенных трансформаций позволяет использовать их в различных областях органической химии, привлекательна также толерантность методов к различным функциональным и защитным группам. Следовательно, ценные продукты органического синтеза могут быть получены избирательно, с хорошими выходами и оптической чистотой. Такой подход характерен для современных требований к органическому синтезу.

К ценным и в практическом смысле можно отнести вышеуказанные научные результаты диссертации, поскольку, как уже упоминалось, главный упор в работе сделан на разработку методов максимально пригодных для использования на различных субстратах.

Представляющие неподдельный интерес наработки автора по изучению циклопропанолов, продуктов их изомеризации, опыты в электрохимии и методах C-H активации могут быть применены в промышленном синтезе фармацевтических веществ и средств защиты растений, так как предложенные методы вполне могут быть масштабированы для укрупненного синтеза. Научные результаты диссертанта и разработанные методики могут также быть адаптированы для учебного процесса на кафедрах органической химии учреждений образования. Внушающие оптимизм параметры IC_{50} полученных новых стероидов дают простор для поиска новых биологически значимых производных стероидов.

6. Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования Борисевич М.В. изложены в 12 печатных работах, среди которых 4 статьи в уважаемых рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» и 8 тезисов докладов на международных научных конференциях. Общий объем опубликованных материалов вполне достаточен и составляет 4 авторских листа. Опубликованные материалы и автореферат диссертации в полной мере отражают содержание работы и сделанные в ней выводы.

7. Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация и автореферат оформлены согласно требованиям ВАК Республики Беларусь, грамотно, хорошим стилем и, что большая редкость, с употреблением буквы «ё».

Диссертация скомпонована традиционно, без отклонений от рекомендованного формата: состоит из перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей

характеристики работы, трех глав основной части, заключения и библиографического списка.

Полный объем диссертации составляет 154 страницы. Библиографический список содержит 172 ссылки на цитируемую литературу и 12 публикаций соискателя.

Обзор литературы посвящен анализу методов синтеза природных соединений (терпенов, алкалоидов, поликетидов, жирных кислот), использующих циклопропанола в качестве интермедиатов. Выбранная тематика обзора полностью соответствует направлению работы диссертанта. В экспериментальной части изложены методики проведения экспериментов, характеристики оборудования и свойства синтезированных соединений (хирооптические и физические свойства, данные ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения). Обсуждение собственных результатов проведено в полном объеме и сопровождается необходимыми ссылками на литературные источники (в диссертации соискателем приводятся ссылки с указанием авторов и источников, материалы которых он использует; приводятся ссылки на собственные публикации). Библиографический список выполнен в соответствии с новыми требованиями ГОСТ.

Замечания по диссертации

Существенных замечаний нет. Имеющиеся замечания не ставят под сомнение принципиально значимые научные результаты работы и носят рекомендательный характер. Все они касаются экспериментальной части работы.

В описании эксперимента массы веществ приводятся до долей миллиграмма. Сомневаюсь, что для взвешивания использовались весы такой точности, и соблюдались все условия взвешивания такой точности. Подобное замечание касается и указаний величин КССВ до сотых значений Гц в описании спектров ЯМР. Величины КССВ должны округляться, по крайней мере, до полуцелых значений (разрешение прибора не превышает 0,5 Гц).

ИК спектры присутствуют далеко не для всех новых соединений, отсутствует минимальное отнесение характеристических полос. Вполне допускаю, что информация предлагаемая ИК-спектроскопией может показаться малосущественной по сравнению с данными ЯМР, но это все же характеристика вещества. Мультиплетность сигналов ядер углерода или отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C отсутствует. Отсутствие данных по мультиплетности и по отнесению сигналов, вероятно, объяснимо для научной статьи, но диссертация является мерилем квалификации специалиста, и способность диссертанта оперировать различными спектральными данными должна быть оценена именно здесь.

Подобное критическое замечание следует вынести и в отношении методов масс-спектрометрии, где их функция ограничивается только требованиями журнала и не уделяется совсем места для рассмотрения закономерностей фрагментации молекул.

8. Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Научная квалификация Борисевич М.В. полностью соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к соискателям учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. Это подтверждается личным вкладом соискателя в представленную работу, что подразумевает подготовку и проведение эксперимента, анализ и интерпретацию экспериментальных данных, подготовку научных публикаций, написание и оформление диссертации. В целом, выполненное исследование характеризует автора как вполне сформировавшегося ученого, обладающего необходимыми знаниями и умениями для самостоятельной научной работы.

Заключение

Диссертационная работа Борисевич Марии Валерьевны представляет собой законченное исследование, которое по актуальности, научной новизне, практической значимости научных результатов в полной мере удовлетворяет требованиям «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь». Несомненно, Борисевич М.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия за новые научно-обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, **включающие:**

- метод получения циклопропанолов с высокой диастереомерной чистотой (*dr* до 96:4) из сложных эфиров и алкенов, содержащих стереоцентр в аллильном положении, в условиях реакции Кулинковича;

- метод региоселективной изомеризации полученных циклопропанолов в α -метилкетоны под действием метилата магния, протекающей с сохранением конфигурации α -стереоцентра;

- метод получения α -галогенметилкетонов, основанный на взаимодействии 1-моно- и 1,2-дизамещённых гидроксциклопропанов с галогенирующим агентом, образующимся в результате анодного окисления соответствующих галогенидов магния, и применение реакций кросс-сочетания для получения алкильных, алкенильных и арильных производных из α -бромметилкетонов;

- обнаружение 2-(неопентилсульфинил)анилидной направляющей группы, позволяющей осуществлять Pd-катализируемое *орто*-бисацетоксилирование амидов

арилюксусных кислот и окислительное арилирование 1-монозамещённых циклопропанолов;

– новый подход к формированию боковых цепей стероидных соединений, основанный на разработанных селективных методах трансформации гидроксциклопропанов, позволивших получить серию новых стероидов холестерина ряда, проявивших противоопухолевую активность в отношении клеток рака молочной железы и рака простаты,

что, в совокупности, вносит существенный вклад в развитие методов тонкого органического синтеза, способов С-Н активации, химию малых циклов и химию стероидов.

Официальный оппонент

доктор химических наук,

заведующий лабораторией ИБОХ НАН Беларуси

А.В. Барановский

