

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.А. является симбиозом исследований в химии циклопропанолов и химии стероидов, которые давно и глубоко ведутся как в Республике Беларусь, так и за ее пределами. Реакция циклопропанирования сложных эфиров (реакция Кулинковича) была открыта на кафедре органической химии БГУ и вскоре она стала широко известной благодаря простоте исполнения, доступности реагентов и широкому спектру получаемых функционально-замещенных циклопропанолов. Гладкие превращения последних с раскрытием напряженного трехуглеродного цикла по связи 1,2- или 1,3- позволяют использовать продукты для получения ценных полифункциональных интермедиатов, в том числе для направленного синтеза природных соединений. С другой стороны, исследования в химии стероидов продолжают оставаться практически значимыми и важными, так как этот класс соединений обладает разнообразной биологической активностью и широко применяется как в сельском хозяйстве, так и в медицине.

Рассматриваемая работа, в частности, фокусируется на:

- Исследовании диастереоселективности реакции межмолекулярного циклопропанирования и влияния на нее заместителей в аллильном положении алкеновой компоненты.
- Раскрытии получаемых 1,2-дизамещенных циклопропанолов по связи 1,2 - или 1,3- трехуглеродного цикла с возможностью функционализации соответствующих интермедиатов и сохранением хиральности на этой стадии.
- Использование разработанных подходов для построения боковых цепей стероидов.
- Катализируемой палладием функционализации сульфениланилидных производных фенилуксусных кислот в орто-положение, в том числе, с использованием циклопропанолов.

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

Цель, задачи, объект и методы исследования диссертации Борисевич М.А. соответствуют паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия (Установление структуры, изучение строения и свойств органических соединений с использованием химических, физико-химических и физических методов исследования. 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. Препаративная органическая химия, методы органического синтеза, его теория и практика, рациональные и практические подходы к получению органических соединений различных классов), утверждённому приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 02.11.2015 № 258.

На основании анализа работы, автореферата, опубликованных научных результатов и задания программы, в рамках которой выполнялись научные исследования, можно сделать вывод, что работа Борисевич М.А. соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» - и отрасли – «химические науки».

2. Актуальность темы диссертации:

Разработка новых и эффективных методов получения полифункциональных соединений, содержащих множественные стереоцентры, была и остается актуальной задачей органической химии и синтеза биологически-активных соединений.

Функционально-замещенные циклопропанолаы стали удобными и доступными интермедиатами в органическом синтезе благодаря реакции Кулинковича, которая была открыта на кафедре Органической химии БГУ и по праву завоевала международное признание. Большое количество работ было опубликовано как по синтезу производных циклопропанолов, так и по их гладкому превращению в удобные строительные блоки с раскрытием трехуглеродного цикла. В данной работе приведены как исследования в области химии циклопропанолов, так и решалась прикладная задача их использования в химии стероидов.

Диссертационная работа соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь и выполнялась в рамках ГПНИ «Химические технологии и материалы» на 2016-2020 гг., подпрограмма «Биологически активные вещества», задание 2.19 «Новые биорегуляторы стероидной природы: синтез, структура, функция» (№ ГР 20162297) и задание 2.50 «Химический синтез и оценка противоопухолевой активности новых функционализированных стероидов» (№ ГР 20192295), ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» на 2021-2025 гг., п/п 2 «Химические основы процессов жизнедеятельности» (Биооргхимия), задание 2.3.3 «Стероидные гормоны и их аналоги с высоким потенциалом агрохимических и биомедицинских приложений».

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

Основные научные результаты, выносимые на защиту, Борисевич М.А. являются новыми:

1. Показано, что алкены, содержащие стереоцентр в алильном положении, вступают в реакцию Кулинковича с образованием 1,2-дизамещенных циклопропанолов с высокой диастереоселективностью.
2. Автором предложен новый и эффективный реагент $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ для изомеризации 1,2-дизамещенных циклопанолов в соответствующие α -метилзамещенные кетоны без эпимеризации последних.
3. Разработана новая стратегия формирования боковой цепи стероидных соединения путем межмолекулярного циклопропанирования 17-винилстероидов сложными эфирами по реакции Кулинковича. Последующее раскрытие циклопропанольных интермедиатов позволило получить как природные цепи, так и их труднодоступные C21 алкил-, арил- и алкинилзамещённые производные.
4. Исходя из 1,2-дизамещенных циклопропанолов разработан новый электрохимический метод синтеза α -(галогенметилен)кетонов и впервые показана возможность их вовлечения в реакции кросс-сочетания без эпимеризации α -стереоцентра.
5. Предложена новая 2-(неопентилсульфинил)анилидная направляющая группа, позволяющая функционализировать производные фенилуксусных кислот в орто-положения в условиях Pd-катализа, в том числе, с использованием циклопропанолов.

6. При помощи разработанных автором методов осуществлён синтез новых производных стероидов холестанового ряда с модифицированной боковой цепью, в том числе, с высокой противораковой активностью.

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

Результаты и научные положения, приведенные в диссертации Борисевич М.А., не вызывают сомнения, так как базируются на использовании и анализе литературы, данных современных физико-химических методов (ЯМР –и ИК–спектроскопия, Масс-спектрометрия), в некоторых случаях для подтверждения структуры нового соединения применялось его превращение в описанное производное с известной стереохимией. В остальных случаях предложенные интермедиаты и схемы их образования соответствуют актуальным научным данным. Обработка и обсуждение полученных результатов выполнена корректно, выводы аргументированы, обоснованы и достоверны.

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

Научная значимость полученных результатов несомненна, так как автором найдены новые и эффективные подходы для синтеза полифункциональных интермедиатов, содержащих новые асимметрические центры. Особенно важно, что показано отсутствие эписмеризации у α -положения к кетогруппе при раскрытии трехуглеродного цикла как при основном катализе, так и при действии электрофильных реагентов. В данном случае, систематический подход исследователя, его аккуратность и профессионализм позволил решить несколько нетривиальных научных задач.

Практическая ценность и значимость также очевидна, так как соискатель использовал свои научные наработки для решения конкретных задач, а именно синтезировал новые перспективные стероидные соединения с высокой противораковой активностью.

В качестве рекомендаций для использования результатов работы следует указать применение разработанных автором подходов в синтезе природных и биологически-активных, а также иных практически важных органических соединений. Очевидно, что предложенный электрохимический метод окислительного раскрытия циклопропанолов является экологичным, дешевым и легко масштабируемым. По моему мнению, он имеет

большие перспективы для современного и будущего промышленного использования. Кроме того, все научные результаты и методики могут использоваться в учебном процессе для иллюстрации современных подходов и методов в тонком органическом синтезе, в том числе в лабораторном практикуме.

6. Опубликованность результатов диссертации в научной печати.

Основные результаты диссертационной работы Борисевич М.А. опубликованы в 12 печатных работах, в том числе 4 зарубежных научных журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 4 авторских листа, а также тезисы 8 докладов. Опубликованные материалы и автореферат полностью отражают результаты работы и сделанные в ней выводы.

7. Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь. Уровень оформления высокий.

Диссертация состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, трех основных глав, заключения и списка использованных источников. Полный объем диссертации составляет 154 страниц, содержит 8 рисунков, 72 схемы и 6 таблиц. Список использованных источников включает 172 ссылки на цитируемую литературу и 12 публикаций соискателя.

Обзор литературы посвящен использованию гидроксциклопропанов в полном синтезе природных соединений. В том числе, обсуждаются методы раскрытия трехуглеродного цикла с образованием ключевых для синтеза интермедиатов. Литобзор полностью соответствует теме диссертации, подчеркивает новизну и актуальность работы.

Обсуждение результатов проведено исчерпывающе, полученные доказательства не вызывают сомнения в их достоверности, в том числе, благодаря привлечению литературных данных. В экспериментальной части изложены методики, приведены спектры и иные характеристики новых соединений, а также приведен список используемых приборов, оборудования и методов подготовки растворителей. Список

литературы, а также собственные публикации оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ.

Замечания по диссертации.

Существенных замечаний по диссертационной работе нет. Имеются некоторые опечатки и неудачные, по моему мнению, выражения, которые могут носить редакционный характер и не влияют на общее качество и восприятие работы, как законченного, серьезного и профессионального исследования. Например:

“Область полного синтеза”- стр 13.

“Рентгенокристаллографическим” (стр. 38) лучше заменить на “рентгеноструктурным”.

“Атомная эффективность” (стр.56).

“без потери в стереоизомерной чистоте” (стр.60).

“восстановленного субстрата **27a**” (стр.61).

Название продукта **49** (стр.67).

“Высвобождением кеторуппы” (стр.78).

“иОнов” и “напрАвляющая” (стр.81).

Также хотелось бы более детального отнесения сигналов указанных протонов на рисунках 2.2(стр.53) и 2.3(стр.54) для наглядности. В экспериментальной части при описании спектра вещества лучше указывать, что приводится спектр основного изомера, и, по моему мнению, приводить удельное вращение для смеси изомеров необязательно.

В процессе изучения диссертации возникли некоторые вопросы:

-Нет расшифровки для радикала на Схеме 1.10 и на схеме отсутствует фрагмент циклопропанола.

-Кем предложена модель образования продукта **V** на схеме 2.5?

-Ставились ли эксперименты с более объемной силильной группой, например TIPS, для проверки предположения о координации TBSO с титановым катализатором в процессе образования соединения **7e** (стр. 48).

-Обсуждались ли вопросы влияния раскрытия минорных цис- или транс-циклопропанолов метилатом магния на диастереомерную чистоту получаемых α -метилкетонов, например, на схеме 2.6(стр.51).

-Какие основные продукты образуются в опытах 6 и 7 в Таблице 2.2 (стр. 58)

-Как понять выражение “скорее двухэлектронным процессом” на стр. 61? Может это электрофильное раскрытие под действием брома в низких концентрациях или бромониевым ионом?

-Наблюдалась ли эпимеризация при превращении **70** в **71** (стр.78)

Кем предложена модель диастереоселективного циклопропанирования, фигурирующая в выводах к **главе 2** на стр. 80?

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

Научная квалификация Борисевич М.А. соответствуют требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия. Это подтверждается личным вкладом соискателя в подготовку и интерпретацию полученных данных, постановку экспериментов, умение анализировать литературу по специальности, написание научных работ, включая диссертацию и автореферат. В целом, выполненная работа характеризует автора как квалифицированного исследователя, обладающего необходимыми знаниями и навыками для ведения самостоятельной научной работы.

Заключение

Диссертационная работа **Борисевич Марии Валерьевны** представляет собой законченное исследование и по научной новизне, актуальности, а также показанной практической значимости полученных результатов в полной мере удовлетворяет требованиям пп. 20 и 21 «Положения о присуждении научных степеней и присвоений ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 г. № 190. Считаю, что Борисевич М.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, за новые, научно-обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, **включающие:**

1. Метод получения гидроксициклопропанов с высокой диастереомерной чистотой из сложных эфиров и алкенов, содержащих стереоцентр в аллильном положении, в условиях реакции Кулинковича.
2. Метод региоселективной изомеризации 1,2-дизамещенных циклопропанолов под действием легкодоступного $\text{Mg}(\text{OMe})_2$, приводящий к получению α -метилкетонов с высокой диастереомерной чистотой.
3. Методика введения алкил-, алкинил- и арил-заместителей в C21 положение боковой цепи стероидов, заключающаяся в последовательности реакций диастереоселективного гидроксициклопропанирования 17-винилстероидов/металл-катализируемого раскрытия циклопропанольных интермедиатов с последующим кросс-сочетанием с соответствующими галогенидами.

4. Новый подход к синтезу α -галогенметилкетонов из 1-моно- и 1,2-дизамещенных циклопропанолов и галогенидов магния, основанный на электрохимической генерации галогенирующего реагента, и реакции функционализации полученных α -бромметилкетонов с образованием алкильных, винильных и арильных производных.

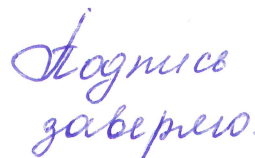
5. Новая направляющая 2-(неопентилсульфинил)анилидная группа для Pd-катализируемого орто-бисацетоксилирования, а также алкенилирования производных арилуксусных кислот, где в качестве алкенилирующих реагентов используются 1-монозамещённые циклопропанолы.

6. Синтез биологически активных стероидных Δ^2 -6-кетонов и 3β -гидрокси- Δ^5 -енов с разнообразными функциональными группами при C21-C23, проявивших антипролиферативную активность в отношении клеток MCF-7 (рак молочной железы) и 22Rv1 (рак простаты), с использованием разработанного метода диастереоселективного гидроксциклопропанирования 17-винилстероидов и последующих реакций изомеризации и функционализации образующихся циклопропанолов.

Указанные результаты в совокупности вносят значительный вклад, как в развитие химии малых циклов, так и эффективно используются в синтезе биологически-активных стероидных производных.

Официальный оппонент
кандидат химических наук,
с.н.с. ЛХБК ИФОХ НАН Беларуси


И.Л. Лысенко


подписано
заверено.
зам. директора


И. Л.
И. Л. Живар