

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
Учреждения образования
"Белорусский государственный
технологический университет",
доцент

С. В. Шетько
«_____» _____ 2023 г.



ОТЗЫВ

оппонирующей организации Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет» на диссертацию **Борисевич Марии Валерьевны** «Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксциклопропанов в синтезе стероидов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа Борисевич Марии Валерьевны «Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксциклопропанов в синтезе стероидов» и отзыв оппонирующей организации — УО «Белорусский государственный технологический университет» – рассмотрены и обсуждены на объединенном научном семинаре кафедры органической химии и кафедры биотехнологии Учреждения образования «Белорусский государственный технологический университет» (протокол № 9 от «05» июня 2023 года) согласно приказу ректора УО «Белорусский государственный технологический университет» (№ 298 от « 05» июня 2023 года).

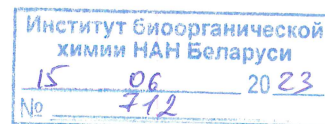
На семинаре присутствовали 11 человек, в том числе 1 доктор химических наук, 7 кандидатов химических наук, 1 кандидат технических наук. По представленной работе было задано 11 вопросов. Вопросы задавали: зав. кафедрой органической химии, доцент Михалёнок С.Г., к.х.н., доцент Кузьменок Н.М., к.х.н., доцент Антоневиц И.П., к.х.н., доцент Каток Я.М., зав. кафедрой биотехнологии, к.х.н., доцент В.Н. Леонтьев.

В результате обсуждения доклада, сделанного Борисевич М.В. по представленной диссертационной работе «Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксциклопропанов в синтезе стероидов», сделаны следующие выводы

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки.

Объектом и предметом исследований диссертационной работы Борисевич М.В. являются разработка, изучение реакций селективного синтеза и превращений гидроксциклопропанов, применение полученных результатов в синтезе биологически активных стероидных соединений.

Эксперименты, проводимые соискателем, выполнены на высоком уровне, с использованием современного оборудования и различных подходов к органическому



синтезу. Для доказательства строения полученных соединений автор квалифицированно и умело использовал физико-химические методы исследований (ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрию и др.). Трактовка обнаруженных закономерностей протекания реакций проводилась в соответствии с общепринятыми представлениями о механизмах органических реакций и данными современных научных публикаций.

На основании анализа содержания диссертационной работы, автореферата, опубликованных результатов, направлений научных тематик и программ, в рамках которых соискателем выполнялись научные исследования, установлено, что работа Борисевич М.В. полностью соответствует отрасли «химические науки» и паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия (раздел III: 1. Установление структуры, изучение строения и свойств органических соединений с использованием химических, физико-химических и физических методов исследования и теоретических расчетов; 2. Изучение реакционной способности и механизмов реакций органических соединений; 4. Новые реакции органических соединений и методы их исследования, стереохимические закономерности протекания реакций; 5. Препаративная органическая химия, методы органического синтеза, его теория и практика, рациональные и практические подходы к получению органических соединений различных классов, комбинаторная химия), утвержденным приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 02.11.2015 № 258.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Научный вклад соискателя заключается в решении актуальной научно-технической задачи, посвященной изучению реакций селективного синтеза и превращений гидроксциклопропанов, применению полученных результатов в синтезе биологически активных стероидных соединений. Разработка новых синтетических методов имеет большое значение в органическом синтезе, поскольку обнаруженные подходы открывают возможности к получению производных или аналогов природных соединений, которые могут обладать уникальными свойствами. Как было показано соискателем в литературном обзоре, разнообразная реакционная способность гидроксциклопропанового фрагмента позволяет использовать химию циклопропанолов для получения широкого ряда природных соединений и лекарственных средств. Тем не менее существующие методы синтеза и превращений циклопропанолов не всегда характеризуются высокими выходами или селективностью, а также иногда предполагают использование жёстких условий или нестабильных реагентов. Поэтому разработка новых и усовершенствование уже известных подходов получения и модификации циклопропанолов является актуальной задачей. Следует отметить вклад соискателя в разработку метода синтеза хиральных α -метилкетонов путём изомеризации диастеремерно обогащённых циклопропанолов, которые в свою очередь получены по реакции Кулинковича из алкенов, содержащих стереоцентр в аллильном положении; в предложенный способ получения β -галогенэтилкетонов из циклопропанолов и галогенидов магния в условиях электролиза; в исследования, посвященные применению 2-(неопентилсульфинил)анилидной направляющей группы для эффективной палладий-катализируемой *орто*-C-H функционализации арилацетамидов. Разработанные методы, в частности последовательность диастереоселективного циклопропанирования/изо-меризации и функционализации образующихся циклопропанолов, нашли

применение в синтезе новых стероидных производных, проявивших противоопухолевую активность в отношении клеток рака молочной железы и рака простаты.

Экспериментальные подходы базируются на тщательном анализе имеющихся литературных сведений для родственных соединений. Очевидно, что диссертационная работа Борисевич М.В. позволила решить актуальную научно-техническую задачу и внесла существенный вклад в развитие химии циклопропанолов.

Проведенные исследования соответствуют приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг. «Химический синтез и продукты» (раздел 2 постановления Совета Министров РБ от 12.03.2015 № 190). Диссертационная работа является частью плановых исследований лаборатории химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси

Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень

Полученные результаты обладают научной ценностью и новизной как в плане разработки, изучении реакций селективного синтеза и превращений гидроксциклопропанов, так и в исследовании физико-химических свойств синтезированных соединений и применении полученных результатов в синтезе биологически активных веществ.

Соискателю Борисевич М.В. может быть присуждена ученая степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия за новые научно обоснованные экспериментальные и теоретические результаты:

- разработку метода получения 1,2-дизамещенных циклопропанолов с высокой диастереомерной чистотой (*dr* от 86:14 до 94:6) из алкенов, содержащих стереоцентр в аллильном положении, используя реакцию гидроксциклопропанирования по Кулинковичу;

- применение легкодоступного $Mg(OMe)_2$ для региоселективной изомеризации 1,2-дизамещенных циклопропанолов, которая протекала без эпимеризации α -стереоцентра и в результате позволила получить соответствующие хиральные α -метилкетоны;

- осуществление последовательности реакций диастереоселективного синтеза стероидного циклопропанола из 17-винил стероида с последующим раскрытием циклопропанового кольца и кросс-сочетанием под действием соединений переходных металлов. Разработанный подход имеет высокий практический потенциал для дивергентного синтеза разнообразных C21-замещенных производных стероидных соединений;

- разработку электрохимического метода получения β -галоген-этилкетонов из 1-моно-/1,2-дизамещенных гидроксциклопропанов и галогенидов магния. Разработанный подход основан на взаимодействии циклопропанолов с галогенирующим агентом, который образуется *in situ* в результате анодного окисления соответствующих галогенидионов. Реакция раскрытия протекает по менее замещенной C-C связи трёхчленного кольца, что позволяет применять разработанный метод и в случае хиральных циклопропанолов, поскольку α -стереоцентр не подвергается эпимеризации в ходе превращения. Данный метод может быть использован для получения разнообразных, в том числе и хиральных, функционализированных карбонильных соединений;

– обнаружение новой 2-(неопентилсульфинил)анилидной направляющей группы для быстрого палладий-катализируемого *орто*-С-Н бисацетоксилирования арилацетамидов. Показано, что с использованием разработанной направляющей группы может быть осуществлен синтез потенциально биологически активных *орто*-бисацетоксилированных и *орто*-моноалкенилированных производных арилуксусных кислот;

– применение разработанных в ходе диссертационного исследования методов в синтезе новых стероидных производных холестерина ряда с модифицированной боковой цепью. Показано, что одно из синтезированных производных, содержащее циклопропановый фрагмент при C21-C22, проявляет *in vitro* наилучшую цитотоксичность в отношении клеток MCF-7 (рак молочной железы) и 22Rv1 (рак простаты) со значениями IC₅₀ 18,4±1,2 и 14,6±1,4 мкМ соответственно.

Практическая значимость работы

Разработанные в данном исследовании эффективные методы диастереоселективного гидроксициклопропанирования алкенов, содержащих стереоцентр в аллильном положении, с последующей изомеризацией в α-метилкетоны под действием Mg(OMe)₂ могут быть использованы в синтезе биологически активных или лекарственных соединений.

Для практического использования в медицинской практике представляет интерес Pd-катализируемая *орто*-С-Н функционализация амидов арилуксусных кислот, содержащих 2-(неопентилсульфинил)анилидную направляющую группу, которая может найти применение в синтезе потенциально биологически активных *орто*-бисацетоксилированных и *орто*-моноалкенилированных производных арилуксусных кислот.

Синтезированный с использованием метода диастереоселективного гидроксициклопропанирования (1*R*,2*S*)-2-((17*R*)-3β-гидрокси-андрост-5-ен-17-ил)-1-изопентилциклопропилацетат может быть использован в качестве соединения-лидера для поиска новых биологически значимых производных стероидов.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Полученные соискателем данные могут найти применение в научных учреждениях, занимающихся синтезом и исследованиями биологически активных или лекарственных соединений, в частности, в Институте биоорганической химии НАН Беларуси, Институте микробиологии НАН Беларуси, Институте физико-органической химии НАН Беларуси, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН и др.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Достоверность представленных в диссертации результатов и обоснованность сформулированных выводов и рекомендаций не вызывают сомнений и подтверждаются использованными в работе методическими подходами и экспериментальными приемами. Научно-методический уровень работы отвечает требованиям современной науки. Анализ диссертации, совокупность научных и практических результатов работы, обоснованность сделанных в ней выводов подтверждают высо-

кую научную квалификацию автора, которая соответствует ученой степени кандидата химических наук. Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают содержание диссертационной работы. Уровень научной подготовки Борисевич М.В. соответствует квалификации кандидата химических наук и заявленной специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа Борисевич М.В. изложена на 154 страницах, содержит 8 рисунков, 72 схемы и 6 таблиц. Список использованных источников включает 172 ссылки на цитируемую литературу и 12 публикаций соискателя, в том числе 4 статьи в рецензируемых международных научных журналах, соответствующих пункту 19. Положения о присуждении ученых степеней, а также тезисы 8 докладов; оформлен в полном соответствии с требованиями ВАК.

Публикации в полной мере отражают содержание диссертационной работы, положения, выносимые на защиту и сделанные выводы.

Замечания

По содержанию и изложению работы имеется ряд замечаний:

1. В тексте имеются отдельные неточности, опечатки. Вызывает нарекание нумерация соединений в диссертации и автореферате, затрудняющая изучение работы. Работу легче было бы читать, если бы синтез всех указанных циклопропанолов был сведен в одну главу, а далее были бы описаны и рассмотрены все приведенные превращения.

2. К сожалению, миллиграммовые количества полученных соединений не позволяют в большинстве случаев осуществить их классическую очистку (перегонку, перекристаллизацию), оценить реальный выход, описать и охарактеризовать в полном объеме их физическо-химические свойства (т.пл., т.кип., показатели преломления и т.д.).

3. В главе 2 неудачно названы табл. 2.2, 2.3, 2.4 «Оптимизация условий реакции». Любая оптимизация предполагает указание параметра и выбор факторов оптимизации, что не отражено в указанных таблицах. Например, в табл. 2.4 варьируются не условия реакции, а используются различные реагенты, т.е. речь идет о разных реакциях.

4. Селективная изомеризация циклопропанола 7h в α -метилкетон 8h с учетом соотношения изомеров составляет 84,5%, не 86%, как указано в тексте на стр. 50.

5. Вместо названия продуктов реакции – α -бром- и α -иодметилкетоны целесообразно использовать β -бром-, β -иодэтилкетоны.

6. Почему при электрохимическом синтезе β -галогенэтилкетонов, когда идет регенерация брома из бромид иона, используется не 0,5 мольное количество $MgBr_2$, что исключает образование избытка щелочи и брома.

7. На стр. 59 Br, связанный с бензольным кольцом, не является «электронодонорным заместителем».

Указанные замечания не касаются сути работы, носят характер рекомендаций и не меняют общую положительную оценку диссертационной работы, которая является завершенным исследованием, выполненным в актуальной области на высоком научном уровне. По объему выполненных исследований, достоверности, научной и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов работа и квалификация ее автора – Борисевич М.В. соответствует ученой степени кандидата химических наук

Заключение оппонирующей организации

Выше изложенное дает основание считать, что диссертационная работа Борисевич Марии Валерьевны «Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксициклопропанов в синтезе стероидов» по выбору научного направления, актуальности решаемых проблем, научной новизне и практической значимости результатов соответствует всем требованиям пп. 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 г. № 190, так как содержит результаты,

включающие:

- разработку метода получения 1,2-дизамещенных циклопропанолов с высокой диастереомерной чистотой (*dr* от 86:14 до 94:6) из алкенов, содержащих стереоцентр в аллильном положении, используя реакцию гидроксициклопропанирования по Кулинковичу;

- применение легкодоступного $Mg(OMe)_2$ для региоселективной изомеризации 1,2-дизамещенных циклопропанолов, которая протекала без эпимеризации α -стереоцентра и в результате позволила получить соответствующие хиральные α -метилкетоны;

- осуществление последовательности реакций диастереоселективного синтеза стероидного циклопропанола из 17-винил стероида с последующим раскрытием циклопропанового кольца и кросс-сочетанием под действием соединений переходных металлов. Разработанный подход имеет высокий практический потенциал для дивергентного синтеза разнообразных C21-замещенных производных стероидных соединений;

- разработку электрохимического метода получения β -бром-, β -иодэтилкетонов из 1-моно-/1,2-дизамещенных гидроксициклопропанов и галогенидов магния. Разработанный подход основан на взаимодействии циклопропанолов с галогенирующим агентом, который образуется *in situ* в результате анодного окисления соответствующих галогенидионов. Реакция раскрытия протекает по менее замещенной C-C связи трёхчленного кольца, что позволяет применять разработанный метод и в случае хиральных циклопропанолов, поскольку α -стереоцентр не подвергается эпимеризации в ходе превращения. Данный метод может быть использован для получения разнообразных, в том числе и хиральных, функционализированных карбонильных соединений;

- обнаружение новой 2-(неопентилсульфинил)анилидной направляющей группы для быстрого палладий-катализируемого *орто*-C-H бисацетоксилирования арилацетамидов. Показано, что с использованием разработанной направляющей группы может быть осуществлен синтез потенциально биологически активных *орто*-бисацетоксилированных и *орто*-моноалкенилированных производных арилуксусных кислот;

что, в совокупности,

- позволило получить ряд потенциальных биологически активных соединений, в том числе новое стероидное производное холестерина ряда, содержащее циклопропановый фрагмент при C21-C22, проявляющее *in vitro* наилучшую цитотоксичность в отношении клеток MCF-7 (рак молочной железы) и 22Rv1 (рак простаты) со значениями IC_{50} $18,4 \pm 1,2$ и $14,6 \pm 1,4$ мкМ соответственно, и внесло существенный вклад в развитие органической химии замещенных циклопропанолов.

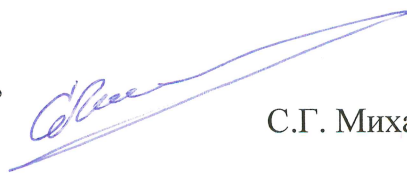
В целом объем и достоверность выполненных исследований, логика изложения материала диссертации, обоснованность сделанных выводов и уровень публикаций соискателя свидетельствуют о том, что Борисевич М.В. является квалифицированным специалистом в области синтеза органических соединений. Полученные результаты, их научная и практическая значимость позволяют считать, что диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК Беларуси к кандидатским диссертациям, а ее автор Борисевич Мария Валерьевна заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Результаты голосования: «за» – 9 , «против» – 0 «воздержались» – 0.

При обсуждении диссертации выступили: эксперт – д.х.н. Безбородов В.С., зав. кафедрой органической химии, к.х.н. Михалёнок С.Г., к.х.н. Кузьменок Н.М.

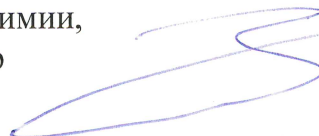
Отзыв обсужден и утвержден на научном семинаре Учреждения образования «Белорусский государственный технологический университет» «5» июня 2023 г.

Председатель заседания,
заведующий кафедрой органической химии,
кандидат химических наук, доцент.



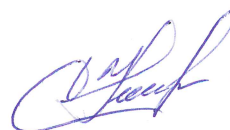
С.Г. Михалёнок

Эксперт
профессор кафедры органической химии,
доктор химических наук, профессор



В.С. Безбородов

Секретарь научного семинара,
доцент кафедры органической химии,
кандидат химических наук



С.В. Нестерова

