

УТВЕРЖДАЮ

Директор ИФОХ НАН Беларуси

Академик

А.В.Бильдюкевич

« 12 » 06 2024

ОТЗЫВ

оппонирующей организации Государственное научное учреждение «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси» (ИФОХ НАН Беларуси) на диссертацию **Козловой Ольги Викторовны** «Распрацоўка метадаў пабудовы структурных элементаў свінгаэістэролу А», представленную на соискание ученой степени кандидат химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Диссертационная работа Козловой Ольги Викторовны «Распрацоўка метадаў пабудовы структурных элементаў свінгаэістэролу А» и отзыв оппонирующей организации – ИФОХ НАН Беларуси – рассмотрены и обсуждены на расширенном семинаре лаборатории химии биоконъюгатов, лаборатории химии гетероциклических соединений и лаборатории физико-химических методов исследования (протокол №1 от 12.06.2024) согласно приказу директора ИФОХ НАН Беларуси (№8-А от 21.05.2024).

На семинаре присутствовали 19 человек, в том числе 14 кандидатов химических наук. Вопросы задавали: к.х.н. Фомич М.А. (ЛХБК) и к.х.н. Ронищенко Б.В. (ЛХБК).

В результате обсуждения доклада, сделанного Козловой О.В. по представленной диссертационной работе «Распрацоўка метадаў пабудовы структурных элементаў свінгаэістэролу А», сделаны следующие выводы:

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки.

Объектом исследования диссертационной работы Козловой О.В. являются стероидные соединения, в частности, свингоэистерол А, проявляющий цитотоксические свойства. Предметом исследования является разработка методов направленного синтеза для формирования ключевых структурных элементов свингоэистерола А, таких как боковая цепь кампестанового ряда, а также 6/6/5/7-тетрациклический скелет.

Эксперименты, выполненные соискателем для достижения целей работы, проведены на высоком профессиональном уровне, с использованием современных методов органического синтеза. Для выделения, характеристики и подтверждения структуры синтезированных соединений автор умело пользуется необходимым набором как лабораторного, так и аналитического оборудования с привлечением данных ИК-, ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрии, а том числе высокого

Институт биоорганической
химии НАН Беларуси
14 06 2024
№ 705

разрешения. Обсуждение результатов проводилось с использованием как уже известных литературных данных и закономерностей, так и полученных впервые автором.

На основании анализа содержания диссертационной работы, автореферата, опубликованных автором работ, направлением научных тематик и программ, в рамках которых соискателем проводились научные исследования, установлено, что работа Козловой О.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; 3. Теоретическое и экспериментальное исследование зависимостей между строением и свойствами 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), утвержденной 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 разработке подходов к направленному синтезу стероидных соединений, а именно свингоэстеролу А, обладающему цитотоксическими свойствами.

Стероидные соединения широко распространены в природе и обладают разнообразным спектром биологически активных свойств, в том числе в малых количествах. Их продолжают выделять из природных источников, исследовать их биологическую активность, а также использовать в качестве лекарственных средств. Исходя из этого, определение структуры, направленный синтез как природных стероидов, так и их аналогов, является актуальной задачей органического синтеза. В частности, свингоэстерол А был впервые выделен в 2014 году и показал высокую токсичность *in vitro* по отношению к двум линиям раковых клеток: А549 (аденокарцинома легких человека) и MG-63 (остеосаркома клеток человека). Первый полный синтез свингоэстерола А был осуществлен в 21 синтетическую стадию в 2020 году путем модификации природного эргостерола. Однако, полный синтез из более простых блоков, который позволил бы получать в том числе разнообразные аналоги свингоэстерола А до сих пор не был разработан.

В представленной к защите диссертационной работе Козловой О.В. были разработаны два новых подхода к синтезу боковой цепи свингоэстерола А. Первый подход основан использовании

диастереоселективной версии реакции Кулинковича для формирования C20-C22 связи в боковой цепи. В рамках исследования данного подхода был дополнительно синтезирован природный 6-деоксокатастерон. Второй метод основан на реакции Джулиа-Качинского для образования C22-C23 связи в боковой цепи. Данным методом автором был впервые синтезирован (Z)-22-дегидрокампестерол.

Соискателем предложен новый реагент (метилат магния в толуоле) для проведения внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсации 1,6- и 1,7-дикетонных для формирования цикла C в ядре свингоэстера А. Полное формирование скелета свингоэстера А было осуществлено исходя из дикетона Виланда-Фишера последовательностью реакций метатезиса, альдольно-кетоновой конденсации, перегруппировки Кляйзена, декарбонилирования и реакции Принса на ключевых стадиях синтеза. С использованием C4-замещенного дикетона Хаяша-Периша автором разработан энантиоселективный синтез трициклического фрагмента свингоэстера А, содержащего легко трансформируемый в экзометиленовую группу фрагмент в цикле А.

Соискателем для планирования синтеза целевых продуктов умело применяется ретросинтетический подход. Также следует отметить, широкий набор как современных, так и классических реакций в области химии стероидов, которые позволили соискателю проводить реакции с высоким выходом и диастерео/энантиоселективностью. Великолепное владение методами анализа с привлечением данных ЯМР спектроскопии (в том числе NOESY и двумерных спектров) позволило Козловой О.В. убедительно доказать структуры всех полученных интермедиатов и целевых соединений, в том числе путем сравнения с литературными данными.

Не вызывает сомнения, что полученные в диссертационной работе Козловой О.В. результаты вносят существенный вклад в развитие направленного органического синтеза с использованием энантио- и диастереоселективных методов образования новых углерод-углеродных связей как в боковой цепи, так и в ядре стероидных соединений.

Проведенные исследования соответствуют приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 (раздел 2 «Химический синтез и продукты»), а также приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы (раздел 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», пункт 13 «Тонкий химический синтез»). 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 научная степень

Полученные Козловой О.В. результаты обладают значительной научной ценностью и новизной, так как позволяют формировать как боковые цепи, так и ядро некоторых стероидных соединений с высокой эффективностью. Ей получены 6-деоксокатастерон и (Z)-22-дегидрокампестерол (синтезирован впервые), а также разработаны новые подходы к синтезу фрагментов свингоэстера А.

Соискателю Козловой О.В. может быть присуждена ученая степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия за приведенные ниже новые научно обоснованные экспериментальные и теоретические результаты:

- новый метод диастереоселективного формирования C₂₀-стереоцентра стероидов реакцией Кулинковича с последующим применением в синтезе 6-деоксокатастерона;

- метод энантиоселективного синтеза (S)-1-((2,3-диметилбутил)-сульфонил)-5-фенил-1*H*-тетразола и его использование в первом синтезе (Z)-22-дегидрокампестерола;

- метод формирования 6/6/5- и 6/6/6-трициклического скелета стероидов путем альдольно-кетоновой конденсации под действием метилата магния;

- метод формирования 6/6/5/7-тетрациклического скелета Свингоэстера А с использованием в качестве ключевых стадий последовательности реакций метатезиса, перегруппировки Кляйзена, декарбонилирования, альдольно-кетоновой конденсации и реакции Принса;

- метод энантиоселективного синтеза транс-АВ-декалинового блока – предшественника АВС-фрагмента свингоэстера А.

Практическая значимость работы

Практическая значимость работы заключается в возможности получения новых хиральных аналогов стероидов кампестанового ряда с высокой эффективностью благодаря разработанным соискателем методам.

Разработка эффективных препаративных подходов к синтезу свингоэстера А и его производных, обладающих цитостатическими свойствами, может найти применение при разработке новых противоопухолевых препаратов.

Рекомендации по практическому применению

Диастереоселективный синтез боковых цепей стероидов исходя из доступных Δ^{20} -алкеновых стероидов с использованием реакции Кулинковича. Диастереоселективное формирование боковых цепей кампестановых

стероидов с возможностью синтеза целевых соединений в мультиграммовых количествах. Синтез аналогов свингоэстера А, обладающего противораковой активностью. Синтез соединений, содержащих транс-декалиновый фрагмент. Использование полученных соединений для исследования биохимических реакций. Синтез фармпрепаратов.

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

Научные положения и выводы, представленные в работе, основываются на конкретных экспериментальных данных, полученных современными физико-химическими методами и являются достоверными.

Обсуждение полученных результатов выполнено на высоком уровне, корректно, выводы аргументированы, обоснованы и не вызывают сомнений. Диссертационная работа Козловой О.В. является законченной научно-исследовательской работой. Соискатель принимал непосредственное участие в анализе литературных данных, планировании и выполнении эксперимента, отработке условий и модификации методик, установлении структуры соединений, подготовке публикаций и представлении результатов на научных конференциях. Это свидетельствует о высокой научной квалификации Козловой О.В., а также о ее соответствии требованиям, предъявляемым ВАК Республики Беларусь к соискателям ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа состоит из содержания, списка сокращений, введения, общей характеристики работы, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы, списка публикаций соискателя и рекомендаций по практическому применению результатов диссертационной работы. Диссертация изложена на 135 страницах, содержит 20 рисунков, 55 схем и 1 таблицу. Список использованных источников состоит из библиографического списка, который включает 133 наименования, 16 публикаций соискателя, включающего 4 статьи в рецензируемых международных журналах, соответствующий пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, 1 статья в сборнике материалов научных конференций, а также тезисы 11 докладов. Публикации в полной мере отражают содержание работы, сделанные выводы и положения, выносимые на защиту. Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованием ВАК.

Замечания

По содержанию работы имеется ряд замечаний.
Диссертация:

На стр. 50 на спектрах ЯМР отсутствует отнесение основных сигналов протонов.

На стр. 58, 60, 66, 71 на спектрах ЯМР отнесение сигналов протонов не вполне очевидно, т.к. приведена корреляция относительно протонов в виде мультиплета.

Пояснить, известно ли используемое соискателем раскрытие циклопропанола кислородом в присутствии ацетата меди (с.63).

Объяснить механизм образования соединений 77 и 80 (с.64, с.65).

На стр. 67 Имеется неточность в обозначении взаимодействующих атомов на структуре соединения, приведенного к корреляционному спектру (корреляция Н – О).

На стр. 7 автореферата из выражения «з доляй мэтавага прадукту 10, роунай 69%» не вполне понятно, каким образом вычислялась доля целевого продукта. (стр. 48 диссертации – то же).

Заключение оппонирующей организации

Вышеизложенное дает основание считать, что диссертационная работа Козловой Ольги Викторовны «Распрацоўка метадаў пабудовы структурных элементаў свінгаэстэролу А», по выбору научного направления, актуальности, 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», утвержденной Указом Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 №190, так как содержит результаты, включающие:

- Новый метод диастереоселективного формирования C₂₀-стереоцентра стероидов реакцией Кулинковича с последующим применением в синтезе 6-деоксакатастерона.

- Метод энантиоселективного синтеза (*S*)-1-((2,3-диметилбутил)-сульфонил)-5-фенил-1*H*-тетразола и его использование в первом синтезе (*Z*)-22-дегидрокампестерола.

- Метод формирования 6/6/5- и 6/6/6-трициклического скелета стероидов путем альдольно-кетоновой конденсации под действием метилата магния.

- Метод формирования 6/6/5/7-тетрациклического скелета свингоэстера А с использованием в качестве ключевых стадий последовательности реакций метатезиса, перегруппировки Кляйзена, декарбонилирования, альдольно-кетоновой конденсации и реакции Принса.

- Метод энантиоселективного синтеза транс-АВ-декалинового блока – предшественника АВС-фрагмента Свингоэстера А,

что в совокупности

позволило получить биологически активные 6-деоксакатастерон и (*Z*)-22-декагидрокампестерол (синтезирован впервые), разработать новые подходы к

синтезу фрагментов цитотоксического свингоэysterола А и в общем внести значительный вклад в развитие диастереоселективных методов синтеза стероидных соединений.

В целом объем и достоверность выполненных исследований, логичность изложения материала, обоснованность результатов и уровень публикаций соискателя Козловой О. В. свидетельствуют о том, что Козлова О. В. является квалифицированным специалистом в области органического синтеза. Полученные результаты, их научная новизна и значимость позволяют считать, что диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК Беларуси к кандидатским диссертациям, а ее автор Козлова Ольга Викторовна заслуживает присвоения ученой степени кандидат химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Результаты голосования: «за» – 14, «против» – 0, «воздержались» – 0.

При обсуждении диссертации выступили эксперт к.х.н. Лысенко И.Л., к.х.н. Ковальская С.С., зав. лабораторией химии биоконъюгатов к.х.н. Шманай В.В.

Отзыв обсужден и утвержден на научном семинаре ИФОХ НАН Беларуси 12.06.2024.

Председатель заседания,
ведущий научный сотрудник
лаборатории химии биоконъюгатов,
кандидат химических наук



Шарко О.Л.

Эксперт,
старший научный сотрудник
лаборатории химии биоконъюгатов,
кандидат химических наук



Лысенко И.Л.

Секретарь,
старший научный сотрудник
лаборатории химии биоконъюгатов,
кандидат химических наук



Бекиш Ю.Н.