

ВОДГУК

На аўтарэферат дысертаты Казловой Вольгі Віктараўны
“Распрацоўка метадаў пабудовы структурных
элементаў свінгаэйтэролу А”, прадстаўленай на суісканне вучонай ступені
кандыдата хімічных навук па спецыяльнасці 02.00.03 – арганічная хімія

Работа прысвечана пошуку шляхоў фарміравання асноўных структурных
элементаў свінгаэйтэролу А.

Аktуальнасць работы вызначаецца тым, што свінгаэйтэрол А адносіцца
да абеа-стэроідаў з нетыповым для стэроідаў 6/6/5/7-тэтрацыклічным
каркасам, які атрымліваецца у выніку перагруппоўкі 6/6/6/5-стэроіднай
сістэмы, і праяўляе супрацьракавую актыўнасць, у той жа час шляхі сінтэзу
гэтай малекулы мала распрацаваныя, іх даследаванні актыўна пачалі
развівацца толькі ў апошнія гады.

У ходзе праведзеных даследаванняў суіскальнік вырашыў шэраг задач:

- распрацаваў метады пабудовы бакавага ланцуга кампестанавых
стэроідаў;
- распрацаваў метады фарміравання 6/6/5/7-тэтрацыклічнага шкілета
свінгаэйтэролу А, які ўключаў наступныя этапы:
 - спалучэнне біцыклічнай і ацыклічнай (будучыя кольцы CD) частак
малекулы свінгаэйтэролу А;
 - фарміраванне 5-скадовага цыкла С малекулы свінгаэйтэролу А на базе
AB-біцыклічнага фрагмента;
 - фарміраванне 7-скадовага цыкла D.

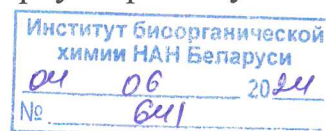
Ацэньваючы навуковую навізну і якасць работы, трэба адзначыць, што
падчас дасягнення пастаўленых мэтай і задач суіскальнікам
выкарыстоўваліся сучасныя селектыўныя рэагенты і метады, якія паспяхова
мадыфікаваліся (пры неабходнасці) для дасягнення лепшых вынікаў.
Найбольш значныя у навуковам і практычным плане вынікі работы:

-выкарыстанне дыястэраселектыўнай рэакцыі Кулінковіча з лігандным
абменам, якое прывяло да цыклапрапанолаў з «прыроднай» канфігурацыяй
C20-стэраэцэнтра;

-выкарыстанне рэакцыі Джулія-Качынскага дазволіла ўтварыць
падвойную сувязь Z-канфігурацыі ў бакавым ланцугу стэроіда, аднаўленне
якой дало кампестанавы стэроід з насычаным бакавым ланцугом, як у
свінгаэйтэролу А;

-выкарыстанне рэакцыі метатэзіса (канвергентны збор малекулы),
перагруппоўкі Кляйзена / дэкарбаніляванне (пабудова C13-чацвёраснага
стэраэцэнтра), альдольнай і енавай рэакцый (фарміраванне калец С і D
адпаведна) дазволіла распрацаваць падыход да сінтэзу 6/6/5/7-
тэтрацыклічнага вугляроднага шкілета свінгаэйтэролу А з *цис*-спалучэннем
калец АВ;

-распрацаванне метада энантыяселектыўнага сінтэзу *транс*-дэкаліну з
замышчальнікам у C4-становішчы, які можа быць пераўтвораны ў экза-



метыленавы фрагмент праз паслядоўнасць рэакцый фотахімічнай дэкарбаксі-
лятыўнай функцыяналізацыі / акіслення.

Распрацаваны суіскальнікам падчас працы падыход да фарміравання
6/6/5/7-сістэмы калец свінгаэйтэролу А можа быць выкарыстаны для сінтэзу
розных аналагаў указанага стэроіду з мэтай даследавання іх біялагічнай
актыўнасці, што ў будучыні можа прывесці да вынаходніцтва больш простых
у плане сінтэзу і больш перспектывных па фармакалагічных параметрах
злучэнняў.

Па матэрыялах дысертацыі было апублікавана 16 друкаваных работ, у
тым ліку 4 артыкулы ў навуковых часопісах, якія адпавядаюць пункту 19
Палажэння аб прысуджэнні вучоных ступеняў і прысваення вучоных званняў
у Рэспубліке Беларусь, 1 артыкул у зборніку матэрыялаў навуковай
канферэнцыі, тэзісы 11 дакладаў на міжнародных навуковых канферэнцыях.

У якасці заўвагі да тэксту аўтарэферата можна адзначыць нярэдкае
выкарыстанне суіскальнікам такіх жаргонных выразаў як, напрыклад,
“хіральнае алільнае становішча” для характарыстыкі алкена, які мае у
алільным становішчы асіметрычны атам вуглярода (с.6), “раскрыццё C21-
C22 сувязі” (там жа), “пралінавы каталізатар” для характарыстыкі
каталізатара, атрыманага з праліна (с. 8), “гідраксіл” для абазначэння
гідраксільнай групы (с. 8 і далей), і т. п. Аднак, варта адзначыць, што гэтыя
стылістычныя недахопы ніяк не прымяняюць значнасці работы.

Па актуальнасці і узроўню пастаўленых задач, рэзультатыўнасці
праведзеных даследаванняў і іх навуковай навізне, а таксама практычнай
значнасці атрыманых вынікаў, прадстаўленая работа цалкам адпавядае
патрабаванням, якія прад'яўляюцца да дысертацый на суісканне вучонай
ступені кандыдата хімічных навук па спецыяльнасці 02.00.03 – арганічная
хімія, а суіскальнік Казлова Вольга Віктараўна без сумневу заслугоўвае
прысуджэння ёй гэтай вучонай ступені.

Спецыяліст цэнтра

навукова-метадычнай і вучэбнай работы БДАТУ

кандыдат хімічных навук, дацэнт

Н. А. Ільіна





Nottingham Trent
University

Prof. Assoc. Andrey Antonchick
Department of Chemistry and Forensics
School of Science and Technology
Nottingham Trent University
Clifton Lane, Nottingham
NG11 8NS, United Kingdom
E-mail: andrey.antonchick@ntu.ac.uk

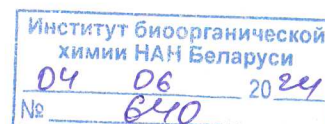
30.05.2023

Feedback

on the abstract of the dissertation by **Volha Viktaravna Kazlova** entitled 'Development of methods for the construction of structural elements of swinhoeisterol A', submitted for the degree of 'Candidate of Chemical Sciences' in the speciality 02.00.03 - organic chemistry.

The development of total synthesis of complex molecules is of great importance for several reasons. Firstly, it deepens our understanding of biological processes, allowing scientists to study in detail the structures and mechanisms of action of complex natural products. This in-depth study helps to elucidate pathways and interactions in biological systems, thus advancing various fields of research. Second, total synthesis is fundamental to drug discovery and development, as many complex molecules have significant medicinal properties. By synthesising these molecules in the laboratory, researchers can obtain sufficient quantities of them for rigorous testing and development, which can lead to new therapeutics. In addition, the challenges posed by the total synthesis process are driving innovation in organic chemistry, prompting the creation of new methodologies and techniques that have broad applications beyond the original synthetic targets. The research work of Kazlova Volha Viktaravna is devoted to the development of efficient synthesis methods and the use of the developed new reactions in the synthesis of complex molecules.

The author used stereospecific reaction of steroidal alkenes in the Kulinkovich reaction for diastereoselective synthesis of substituted cyclopropanols. The possibility of formation of target products with high stereoselectivity is shown and the justification of the obtained results is provided. Original methods for the transformation of substituted cyclopropanols were used. The developed method was used for a new strategy of side chain formation of campesterol derivatives.





In the second approach, Volha Kazlova used Julia-Kocienski olefination to construct the side chain of the target compounds. A remarkable organocatalytic synthesis was used to synthesise small molecules with very high selectivity. The obtained compound was transformed into the target sulfone in several steps. The product was then transformed into an alkene by Julia-Kocienski olefination. The developed method was used for the synthesis of natural 22-dehydrocampesterone.

A significant part of this thesis is devoted to the development of a strategy for the synthesis of Swinhoeisterol A. This new steroid shows an interesting bioactivity profile and has an unusual 6/6/5/7 tetracyclic core. To synthesise compounds with different connection of cycles A and B, 2 different approaches have been studied. The key step in both approaches is an intramolecular aldol reaction followed by sigmatropic rearrangement to synthesise an all-carbon quaternary stereocentre. As a result of these studies, new synthesis methodologies and strategies for multistep synthesis of complex products have been developed. In the last part of the work, the introduction of a methylene group was studied. This was realised using a multi-step approach.

A wide variety of modern synthesis methods have been used in the dissertation, which include organocatalysis, transition metal catalysis and photocatalysis. The researcher used modern physicochemical methods to study the structure of substances, which confirm the reliability of the conclusions drawn in the work. Some results of the work have been published in high level peer-reviewed journals, which confirms the excellence of the research conducted by Volha Kazlova. There are no remarks and corrections on the abstract of the dissertation.

I consider that the dissertation by Volha Viktoravna Kazlova corresponds to all the requirements for the 'candidate dissertations', and author deserves to be awarded the degree of 'Candidate of Chemical Sciences' in the speciality 02.00.03 - organic chemistry.

Prof. Assoc. Andrey Antonchick

I confirm the signature of Andrey Antonchick

Prof. Assoc. Dmitry Volodkin



Отзыв на автореферат диссертации Козловой Ольги Викторовны «Разработка методов построения структурных элементов свингоэстера А»

Работа Ольги Викторовны посвящена поиску оптимальных путей полного синтеза природного соединения свингоэстера А, выделенного в 2014 году из морской губки *Theonella swinhoei*. Сложность задачи усугублялась не только нетипичным для химии стероидов 6/6/5/7 тетрациклическим скелетом природной молекулы, но отсутствием опубликованных полных синтезов.

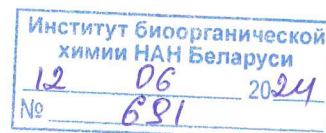
Козлова О.В. продемонстрировала способ сборки тетрациклического каркаса свингоэстера и разработала подходы к формированию ключевых структурных элементов целевой молекулы (боковой цепи и экзоциклической двойной связи) на модельных либо промежуточных соединениях. По моему мнению, полученные результаты выходят за пределы первоначально поставленной задачи и имеют более универсальный характер. Например, ценен сам по себе реализованный подход к формированию труднодоступных четвертичных стереоцентров последовательностью реакций винилирования аллилового спирта, перегруппировки Кляйзена и Rh-катализируемого декарбонирования. Другой пример – построение семичленного цикла с хорошим выходом и стереоселективностью с использованием альдегид-еновой реакции.

Объем экспериментальной работы, сложность и нетривиальность реализованных превращений говорят сами за себя – Ольга Викторовна является профессионалом высокого уровня и заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности «Органическая химия».

Виталий Николаевич Коваленко,
кандидат химических наук, доцент,
приглашенный исследователь в Политехнике г. Вроцлав
(Politechnika Wroclawska), химический факультет, кафедра
биоорганической химии.

05.06.2024

POLITECHNIKA WROCLAWSKA
KATEDRA CHEMII BIOORGANICZNEJ
(K16W03D10)
50-370 Wrocław, Wybrzeże Wyspiańskiego 27
tel. 71 320 24 27
NIP 8960005851 (1)



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wroclawska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław

www.pwr.edu.pl

REGON: 000001614
NIP: 896-000-58-51
Bank Zachodni WBK S.A.
37 1090 2402 0000 0006 1000 0434

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Козловой Ольги Викторовны «Разработка методов построения структурных элементов свингоэстера А», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Одним из мощных инструментов органического синтеза для построения сложных молекул являются реакции образования и фрагментации напряженных циклических систем. Особое место в ряду таких превращений занимают реакции гидроксициклопропановых соединений благодаря способности вступать в реакции раскрытия трехчленного цикла. Представленная работа заметно расширяет потенциал использования гидроксициклопропановых соединений в тонком органическом синтезе сложных молекул, и посвящена разработке новых стереоселективных способов построения боковых цепей редких стероидных структур, а также их тетрациклического каркаса. Примечательно, что в качестве главных объектов исследований были выбраны относительно недавно выделенный из природного сырья свингоэстер А с 6/6/5/7-системой колец, обладающий противоопухолевой активностью *in vitro*, и близкие к нему модельные стероидные структуры, синтез которых в настоящее время развит недостаточно ввиду новизны этих объектов. Данный факт свидетельствует об актуальности и научной новизне представленной работы.

В ходе исследований соискателем был разработан метод построения боковой цепи стероидов с помощью титан-катализируемой реакции циклопропанирования сложных эфиров Δ^{20} -алкенами с лигандным обменом. Этот подход позволил сформировать стероидный C_{20} -стереоцентр кампестанового стероида 6-деоксokatастерона необходимой конфигурации. Хотя сами превращения нельзя назвать принципиально новыми, в рамках данной работы они были впервые применены для создания этих сложных структур, что представляет несомненную научную ценность. Не ограничиваясь только использованием циклопропановых промежуточных соединений в поисках оптимальных путей, соискателем параллельно был разработан альтернативный путь построения кампестановой боковой цепи, в основе которого лежит реакция Джулия-Кочинского. Необходимый для реакции хиральный сульфон был получен с помощью энантиоселективной органокаталитической реакции между нитроэтиленом и изовалериановым альдегидом. Этим методом был синтезирован природный стероид (Z)-22-дегидрокампестерол.

Для предложенных новых путей синтеза изначально были разработаны оригинальные ретросинтетические схемы с нестандартными комбинациями и последовательностями превращений, проверку реализации которых осуществляли на модельных соединениях близкой и более простой структуры. Так, с использованием дикетона Виланда-Мишера в качестве исходного соединения был выполнен синтез модельного соединения с 6/6/5/7-системой колец как у свингоэстера А. Также из функционализированного дикетона Хаяша-Перриша был получен транс-декалин, C_4 -заместитель которого был преобразован в экзо-метиленовый фрагмент с помощью последовательности реакций фотохимической декарбоксилирующей функционализации и окисления. Полученный транс-декалин был использован в синтезе 6/6/5-трицикла, соответствующего ABC-фрагменту структуры свингоэстера А.

Необходимо отметить, что работа, изложенная в автореферате, производит очень положительное впечатление, учитывая разнообразие найденных и использованных превращений и приемов для получения сложных полифункциональных производных. В ходе выполнения работы соискатель освоила множество современных способов трансформации органических молекул в применении к выбранным объектам, а также проводила оптимизацию реакций в некоторых сложных случаях, находя модифицированные варианты реагентов для улучшения выходов и селективности (например, использование метилата магния в толуоле для альдольной конденсации дикетона 43a). Учитывая, что автореферат является репрезентативной “верхушкой айсберга” и демонстрирует только наиболее успешные результаты, можно представить огромный объем проделанной интеллектуальной и экспериментальной работы, которая лежит за изложенным текстом. В совокупности это несомненно свидетельствует о высокой квалификации исследователя в области органической химии и современного тонкого органического синтеза.

Не вызывает сомнений новизна полученных результатов и научных положений, выносимых на защиту. Дополнительно это подтверждается тем, что результаты работы изложены в 4 научных статьях, опубликованных в престижных международных рецензируемых журналах с высоким индексом цитирования (таких как *Chemical Communications*, *European Journal of Organic Chemistry*, *Steroids*), а также представлены на 8 конференциях регионального и международного уровня. Выводы и заключения выглядят обоснованными и достоверными.

Автореферат в целом производит хорошее впечатление, аккуратно оформлен, текст изложен в строгом научном стиле, лаконичным языком, и тщательно вычитан; в химические схемы для облегчения восприятия и понимания введены цветовые выделения вовлеченных в превращения связей и функциональных групп. В качестве дополнительной положительной стороны диссертации можно отметить подготовку текста на белорусском языке, что является хорошим примером того, как ученые Беларуси могут способствовать укреплению белорусской химической науки не только в естественнонаучном понимании, но и в ее национально-культурном влиянии. Замечания по автореферату отсутствуют.

Работа по признакам актуальности, научной новизны, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения основных результатов работы в научных публикациях, уровню апробации основных положений работы отвечает всем требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь к кандидатским диссертациям, и ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Заместитель руководителя департамента
исследований и разработок АО “Олайнфарм”,
кандидат хим. наук, доцент

Матюшенков
Евгений Александрович

Rūpnīcu iela 5, Olaine, LV-2114, Latvija,
AS “Olainfarm”,
e-mail: Yauheni.Matsiushenkau@olainfarm.com
тел.: +371-27812713



07 июня 2024 г.

ВОДГУК

на аўтарэферат дысертацыі Казловай Вольгі Віктараўны «РАСПРАЦОЎКА МЕТАДАЎ ПАБУДОВЫ СТРУКТУРНЫХ ЭЛЕМЕНТАЎ СВІНГАЙСТЭРОЛУ А», прадстаўленай на атрыманне вучонай ступені кандыдата хімічных навук па спецыяльнасці 02.00.03 – арганічная хімія

Дысертацыйная работа В. В. Казловой посвящена разработке тонкого органического синтеза, способных пабудоваць ключавыя фрагменты структуры свінгайстэролу А, з мэтай ажыццявіць у далейшым поўны сінтэз гэтага стэроіду. Апошні мае некананічны для стэроідных малекулаў 6/6/5/7-тэтрацыклічны вугляродны шкілет. Метады пабудовы такіх структураў на гэты момант развітыя недастаткова. З улікам перспектыўнай супрацьракавай актыўнасці свінгайстэролу А распрацоўванне метадаў сінтэзу як гэтага стэроіду, гэтак і яго структурных аналагаў уяўляецца своечасовым і важным напрамкам даследаванняў. Аўтар дасягнуў істотнага прагрэсу ў рашэнні гэтай складанай задачы. Вынікі добра падсумаваныя ў аўтарэфераце, які я прачытаў з асабліваю цікавасцю. Найбольш адметныя дасягненні, на мой погляд, наступныя.

- Прапанаваная стратэгія пабудовы і ўпершыню здзейснены сінтэз некананічнага 6/6/5/7-тэтрацыклічнага вугляроднага шкілета стэроідаў.
- Методыка правядзення ўнутрымалекулярнай альдольнай кандэнсацыі 1,6- і 1,7-дыкетонаў у мяккіх умовах, пры дзеянні метылату магнію.
- Распрацаваны метады пашырэння цыклу цыклапентанонаў у цыклагексаноны праз фотахімічную ізамерызацыю біцыклічных цыклапрапанолаў.

Агулам звяртае на сябе ўвагу паспяховае ўжыванне хіміі цыклапрапанолаў для рашэння шэрагу складаных сінтэтычных задач, і, акрамя гэтага, добрае валоданне аўтарам сучаснымі метадамі арганічнага сінтэзу.

У тэксце аўтарэферату прысутнічаюць нешматлікія памылкі і тэрміналагічныя недакладнасці. Напрыклад, «з хіральным алільным становішчам» (с. 6) было б дакладней сфармуляваць як «з асіметрычным атамам вугляроду ў алільным становішчы». Было б карысна патлумачыць абрэвіятуры для нераспаўсюджаных рэagentaў (напрыклад, PTSH, DPPA, схема 4). Было б таксама цікава больш даведацца пра перавагі прапанаваных падыходаў у параўнанні з альтэрнатыўнымі метадамі, калі такія існуюць. Цікава, ці разглядалася магчымасць пабудовы экза-метыленавага фрагменту ў кальцы А таксама праз раскрыццё цыклу адпаведнага цыклапрапанолу? Варта адзначыць, што гэтыя заўвагі неістотныя і, магчыма, вынікаюць з прычыны сціслай сутнасці аўтарэферату.

Вынікі даследаванняў былі прэзентаваныя ў 4 навуковых артыкулах, апублікаваных у аўтарытэтных міжнародных часопісах (*Eur. J. Org. Chem.*, *Chem. Comm.*, *Tetrahedron Lett.*, *Steroids*), а таксама на шэрагу міжнародных канферэнцыяў. Дакладнасць, важнасць і абгрунтаванасць атрыманых вынікаў не выклікае сумневаў.

Улічваючы высокую навуковую кваліфікацыю аўтара, а таксама актуальнасць, значнасць і навізну атрыманых вынікаў, прадстаўленая работа адпавядае патрабаванням, што выстаўляюцца да дысертацыяў на атрыманне вучонай ступені кандыдата хімічных навук па спецыяльнасці 02.00.03 – арганічная хімія, а аўтар дысертацыі Казлова Вольга Віктараўна відавочна заслугоўвае атрымання названай вучонай ступені.

Дзмітрый Канановіч, к. х. н.,
старэйшы навуковы супрацоўнік
аддзелу хіміі і біятэхналогіі
Таллінскага тэхналагічнага ўніверсітэту (TalTech)
E-mail: dzmitry.kananovich@taltech.ee

