

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

МАСЮКА Владимира Сергеевича

«Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности

02.00.03 – Органическая химия

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки

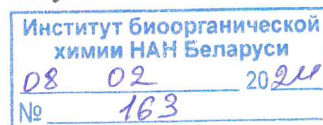
Диссертационная работа Масюка В.С. является законченным, целостным и масштабным исследованием, посвященным разработке модифицированного метода получения диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала и созданию рациональной методологии синтеза важных структурных фрагментов природных и биоактивных соединений на основе реакций аллилирования альдегидов.

По предмету и методам исследования, а также типу решаемых задач диссертация Масюка В.С. полностью соответствует отрасли «Химические науки» и паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия: 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; 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, комбинаторная химия.

Актуальность темы диссертации

Использование реакции аллилирования карбонильных соединений является удобным методом построения углеродного скелета молекул и создания асимметрических центров у гидроксильного атома углерода. Применение данного подхода с участием полифункциональных аллилирующих агентов значительно расширяет возможности данного метода и повышает его эффективность. В данной работе на основе реакций аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала и его производными были предложены эффективные и современные подходы к получению полиненасыщенных соединений ретиноидного типа, а также полифункционализированных природных соединений, содержащих в своей структуре тетрагидропиранильный фрагмент.

Актуальность исследования, нашедшего отражение в диссертационной работе Масюка В.С., не вызывает сомнений, а решение сформулированных в диссертации задач имеет высокую как научную, так и практическую значимость и ценность. Работа является частью исследований, проводимых на кафедре органической химии химического факультета Белорусского государственного университета (БГУ). Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований РБ на 2016-2020 гг. (пункт 2 «Химический синтез и продукты» (постановление Совета Министров № 190 от 12 марта 2015 г.)) и 2021-2025 гг. (пункт 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», подпункты «тонкий



химический синтез», «фармацевтические субстанции», «лекарственные средства и иммуномодуляторы».

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Диссертационное исследование Масюка В.С. вносит несомненный весомый вклад в органическую химию в связи с созданием новой рациональной методологии синтеза важных структурных фрагментов природных и биоактивных соединений на основе реакций аллилирования альдегидов с участием диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала и его производными.

Положения диссертации, выносимые на защиту, основаны на результатах собственных работ в области органического синтеза, физико-химических исследований и биологических испытаний. Будучи проанализированными с учетом сведений из литературных источников, полученные результаты, выводы и положения, выносимые на защиту, в полной мере отвечают всем требованиям новизны.

В работе можно выделить шесть основных направлений: разработка подходов к построению полиненасыщенного фрагмента ретиноидов на основе двукратного последовательного аллилирования альдегидов диэтилацетатом 3-бромметил-3-бутенала в условиях реакции Барбье; синтез функционализированных оптически активных гомоаллиловых спиртов на основе реакций асимметрического аллилирования альдегидов аллилоловянным и аллилборановым производными диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала, содержащими лабильную ацетальную группу; впервые на основе катализируемой основанием внутримолекулярной реакции *окса*-Михаэля в δ -метилен- α,β -ненасыщенных сложных эфирах был осуществлен стереодивергентный синтез *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов; предложен новый стереодивергентный подход к синтезу (-)-диоспонгинов А и В с применением реакции асимметрического аллилирования бензальдегида и внутримолекулярной реакции *окса*-Михаэля в δ -метилен- α,β -ненасыщенных сложных эфирах для формирования тетрагидропиранильного фрагмента целевых молекул; впервые выполнено 1,3-*анти*-стереоселективное аллилирование, контролируемое хелатированием, MOM-защищенного β -гидроксиальдегида функционализированным аллилстаннаном при действии октагидрата трифлата скандия(III); предложен новый эффективный подход к полному синтезу макроциклического ядра (+)-неопелтолида на основе двукратного последовательного аллилирования функционализированных альдегидов аллилоловянным и аллилборановым производными диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала. По всем направлениям соискателем получены новые, важные и интересные результаты.

Соискателем осуществлен синтез полиненасыщенного линкера ретиноидов на основе двукратного последовательного аллилирования альдегидов диэтилацетатом 3-бромметил-3-бутенала при действии цинкаи разработана схема синтеза универсального строительного блока C_7 -апокаратиноидов модификацией диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала реакциями аллильного нуклеофильного замещения, изомеризации кратной связи и гидролиза ацетального фрагмента с последующим олефинированием для удлинения углеродного скелета

Выполнен синтез аллилоловянного и аллилборанового производных диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала на основе реакций замещения аллильного атома брома оловоцентрированным нуклеофилом и переметаллирования между

метоксидиизопинокамфенилбораном и литиевым производным диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала; полученные соединения успешно вовлечены в реакции асимметрического аллилирования модельных альдегидов, характеризующиеся высокими значениями выходов и энантиомерного избытка

Соискателем разработан эффективный стереодивергентный метод получения функционализированных *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов на основе аллилирования альдегидов диэтилацетатом 3-бромметил-3-бутенала и его производными и последующей внутримолекулярной реакцией *окса*-Михаэля в δ -метилен- α,β -ненасыщенных сложных эфирах при действии сильных оснований.

Соискателем произведен новый полный синтез (–)-диоспонгина А и формальный синтез (–)-диоспонгина В на основе каталитического асимметрического аллилирования бензальдегида аллилловым производным диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала и последующей внутримолекулярной реакцией *окса*-Михаэля в соответствующем δ -метилен- α,β -ненасыщенном сложном эфире.

Соискателем реализована новая схема синтеза макроциклического ядра (+)-неопелтолида на основе двукратного последовательного асимметрического аллилирования функционализированных альдегидов аллилловым и аллилборановым производными диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала и последующими превращениями полученных таким образом оптически активных гомоаллиловых спиртов.

Синтетические подходы, предложенные соискателем, являются достаточно универсальными и могут найти применение для получения других интересных и востребованных структурных фрагментов природных и биоактивных соединений на основе реакций аллилирования альдегидов.

Таким образом, полученные результаты и положения, выносимые на защиту, являются, без сомнения, новыми.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов, обоснованность выводов и рекомендаций, изложенных в работе Масюка В.С., не вызывает сомнений. Они базируются на анализе большого объема собственных экспериментальных данных, полученных с использованием современных подходов в области органической химии с привлечением технологий металлоорганического синтеза и стереоселективных реакций асимметрического синтеза, а также широкого спектра физико-химических методов анализа и идентификации полученных соединений, включая ИК-, ЯМР-спектроскопию и масс-спектрометрию. Выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют содержанию диссертации, цели и задачам работы.

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

Результаты, полученные в рамках диссертационной работы Масюка В.С. имеют высокую научную и практическую значимость.

Научная значимость полученных результатов заключается:

В разработке подходов к получению построению полиненасыщенного фрагмента ретиноидов на основе двукратного последовательного аллилирования альдегидов диэтилацетатом 3-бромметил-3-бутенала в условиях реакции Барбье;

В разработке подхода к синтезу функционализированных оптически активных гомоаллиловых спиртов на основе реакций асимметрического аллилирования альдегидов аллилоловянным и аллилборановым производными диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала, содержащими лабильную ацетальную группу;

В осуществлении стереодивергентного синтеза *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов на основе катализируемой основанием внутримолекулярной реакции *окса*-Михаэля в δ -метилена- α,β -ненасыщенных сложных эфирах;

В создании нового стереодивергентного подхода к синтезу (-)-диоспонгинов А и В с применением реакции асимметрического аллилирования бензальдегида и внутримолекулярной реакции *окса*-Михаэля в δ -метилена- α,β -ненасыщенных сложных эфирах для формирования тетрагидропиранильного фрагмента целевых молекул;

В выполнении 1,3-*анти*-стереоселективного аллилирования, контролируемого хелатированием, MOM-защищенного β -гидроксиальдегида функционализированным аллилстаннаном при действии октагидрата трифлата скандия(III);

В новом эффективном подходе к полному синтезу макроциклического ядра (+)-неопелтолида на основе двукратного последовательного аллилирования функционализированных альдегидов аллилоловянным и аллилборановым производными диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала.

Практическая значимость результатов диссертационной работы заключается в следующем:

Предложенный соискателем подход к синтезу полиненасыщенного линкера ретиноидов может быть использован и для получения других ретиноидных соединений из соответствующих исходных альдегидов.

Разработанный в процессе подготовки диссертационного исследования подход к получению *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов может быть применен также и в полном синтезе как природных соединений, так и синтетических их аналогов, содержащих фрагменты тетрагидропирана.

Разработка соискателем удобных методов синтеза (-)-диоспонгинов А и В, а также макроциклического ядра (+)-неопелтолида делает достаточно доступными эти довольно экзотические соединения – перспективные объекты для их широкополосного биотестирования на различные виды биологической активности (противоостеопорозной, цитотоксической и др.).

Результаты диссертационной работы внедрены в практикумы учебных курсов химического факультета БГУ.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Материалы исследований, описанных в диссертационной работе Масюка В.С., нашли отражение в 11 научных работах, среди которых 4 статьи в рецензируемых международных научных журналах (общий объем 5,6 авторских листа), тезисы 7 докладов на научных конференциях. Основные результаты и положения диссертационной работы достаточно полно представлены и обсуждены в научной печати.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Масюка В.С. изложена на 172 страницах, включая 126 страниц основного текста, 24 страниц библиографического списка и 23 страниц приложений. Диссертация состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики

работы, обзора литературы (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка использованных источников и четырех приложений. Библиографический список содержит 290 цитируемых источников и 11 публикаций автора. Текст диссертации проиллюстрирован 98 рисунками и 4 таблицами.

В литературном обзоре обобщены, систематизированы и критически рассмотрены имеющиеся сведения по использованию реакций аллилирования альдегидов β -замещенными функционализированными аллилметаллическими реагентами в синтезе как природных соединений, так и их биологически активных аналогов. Отдельным аспектом выделено рассмотрение реакций диастереоселективного аллилирования β -замещенных альдегидов функционально замещенными аллилстанными. Литературный обзор отличается системностью, логичностью и последовательностью изложения, полнотой охвата материала.

Во второй главе, посвященной результатам и их обсуждению, представлены и проанализированы полученные соискателем новые оригинальные экспериментальные данные в области стереоселективного синтеза ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда на основе ключевого реагента – диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала, получаемого из коммерчески доступного этил 3,3-диэтоксипропаноата.

Результаты разбиты на тематические подразделы, изложены и обсуждены логично, корректно и аргументированно, их анализ сопровождается ссылками на литературные источники и необходимым иллюстративным материалом.

Третья глава содержит в себе описание экспериментов и сведения о физико-химических характеристиках синтезированных веществ. Информация об определении абсолютной и относительной конфигурации оптически активных соединений, а также спектральные характеристики новых синтезированных соединений вынесены в приложения А, Б, В.

Обращает на себя внимание большой объем выполненной экспериментальной работы. Соискателем получено порядка 90 соединений различного строения, охарактеризованных принятыми в современной органической химии методами. Методики экспериментов приведены подробно, что должно гарантировать возможность их воспроизвести другими заинтересованными исследователями.

Основные научные результаты диссертации и рекомендации по их практическому использованию отражены в заключении.

Текст диссертации завершается приложением Г, в котором приведены документы, подтверждающие высокую практическую значимость исследований, представленных в диссертационной работе.

Автореферат диссертации отражает суть диссертационного исследования, содержит основные результаты и положения, выносимые на защиту. Оформление диссертационной работы и автореферата соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь.

Замечания по диссертации

Диссертация Масюка В.С. выполнена на высоком научном уровне, написана современным научным языком, хорошо структурирована и оформлена. Тем не менее, имеется несколько вопросов по содержанию и изложению работы, которые, однако, ни в коей мере не ставят под сомнение принципиально значимые научные результаты работы и носят характер рекомендаций.

1. В упомянутых на стр. 76-79 квантово-химических расчетах не приводится метод расчетов (неэмпирический, полуэмпирический и т.д.), не приводится название той программы, по которой эти расчеты проводились. Сделанные соискателем заключения на

основе расчетов, где разница в энергиях между *цис*- и *транс*-изомерами составляет всего 0.2 или на 0.7 ккал/моль выглядит крайне незначительной.

2. В диссертации во многих местах декларируется потенциальная биологическая активность синтезированных соискателем соединений. Проводились ли реальное их биотестирование?

3. Ключевой реагент, использованный в данной диссертации - диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала, был получен соискателем из коммерчески доступного этил 3,3-диэтоксипропаноата. Промышленно доступен также и его гомолог – метил 3,3-диметоксипропаноат. Из него мог бы быть получен диметилацеталь 3-бромметил-3-бутеналь. Хотелось бы уточнить, чем было обусловлено предпочтение, отданное диэтилацеталю?

Приведенные замечания не влияют на сделанные автором выводы, на положения, выносимые на защиту, а также на общую высокую оценку диссертации.

Соответствие научной квалификации соискателя учёной степени, на которую он претендует

Диссертационная работа Масюка В.С. является законченной научно-исследовательской работой, в рамках которой был рассмотрен ряд достаточно сложных проблем. При её выполнении автор продемонстрировал умение выбирать адекватные и рациональные подходы к их решению, умение корректно интерпретировать, анализировать и научно обосновывать собственные экспериментальные результаты с привлечением широкого арсенала различных современных физико-химических методов и сведений из литературных источников. Полученные соискателем результаты имеют высокую научную и практическую значимость и широкие перспективы дальнейшего практического использования. Вышесказанное свидетельствует о том, что Масюк В.С. обладает высокой профессиональной квалификацией, которая полностью соответствует ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Формулировка конкретных научных результатов (с указанием их новизны и практической значимости), за которые может быть присуждена учёная степень

Диссертационная работа Масюка В.С. «Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда» является законченным научным исследованием, содержит новые научные результаты в области органического стереоселективного синтеза ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда, соответствует всем установленным требованиям, предъявляемым ВАК Беларуси к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук согласно «Положению о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь».

Считаю, что Масюк Владимир Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия за новые научно обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, включающие:

– синтез полиненасыщенного линкера ретиноидов на основе двукратного последовательного аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала при действии цинка; с применением данной методологии, исходя из легкодоступного бензальдегида в 4 препаративные стадии синтезирован фенильный аналог ретиналя. За разработку схемы синтеза универсального строительного блока C₇-апокаротиноидов

модификацией диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала реакциями аллильного нуклеофильного замещения, изомеризации кратной связи и гидролиза ацетального фрагмента с последующим олефинированием для удлинения углеродного скелета;

– синтез аллилолового и аллилборанового производных диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала на основе реакций замещения аллильного атома брома оловоцентрированным нуклеофилом и переметаллированием между метоксидиизопинокамфенилбораном и литиевым производным диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала. Вовлечение полученных соединений в реакции асимметрического аллилирования модельных альдегидов, характеризующиеся высокими значениями выходов и энантиомерного избытка;

– разработку эффективного стереодивергентного метода получения функционализированных *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов на основе аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала и его производными и последующей внутримолекулярной реакцией окса-Михаэля в δ -метилена- α,β -ненасыщенных сложных эфирах при действии сильных оснований;

– новый полный синтез (-)-диоспонгина А и формальный синтез (-)-диоспонгина В на основе каталитического асимметрического аллилирования бензальдегида аллилоловым производным диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала и последующей внутримолекулярной реакции окса-Михаэля в соответствующем δ -метилена- α,β -ненасыщенном сложном эфире;

– разработку новой схемы синтеза макроциклического ядра (+)-неопелтолида на основе двукратного последовательного асимметрического аллилирования функционализированных альдегидов аллилоловыми и аллилборановыми производными диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала и последующими превращениями полученных таким образом оптически активных гомоаллиловых спиртов.

Официальный оппонент:

старший научный сотрудник лаборатории
химии гетероциклических соединений
ГНУ «Институт физико-органической химии
НАН Беларуси»,
кандидат химических наук

Е.А. Дикусар

