

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора

Учреждения образования

«Белорусский государственный
технологический университет»



А.А. Сакович

«14» февраля 2024 г.

ОТЗЫВ

оппонирующей организации Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет» на диссертацию **Масюка Владимира Сергеевича** «Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутеналя в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Масюка Владимира Сергеевича «Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутеналя в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда» и отзыв оппонирующей организации – УО «Белорусский государственный технологический университет» – рассмотрены и обсуждены на расширенном научном семинаре кафедры органической химии Учреждения образования «Белорусский государственный технологический университет» (протокол № 6 от 14 февраля 2024 г.) согласно приказу ректора УО «Белорусский государственный технологический университет» (№ 94 от «14» февраля 2024 г.).

На семинаре присутствовали 11 человек, в том числе 2 доктора химических наук, 8 кандидатов химических наук, 1 кандидат технических наук. По представленной работе было задано 12 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., доктор химических наук Безбородов В.С., зав. кафедрой биотехнологии, к.х.н., доцент В.Н. Леонтьев.

В результате обсуждения доклада, сделанного Масюком В.С. по представленной диссертационной работе «Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутеналя в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда», сделаны следующие выводы

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки.

Объектом и предметом исследований диссертационной работы Масюка В.С. являются диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутеналя и его аллилоловяное и аллилборановое производное, оптимизация условий их получения, а также разработка подходов к направленному синтезу базисных структурных

фрагментов природных и биологически активных соединений на основе реакций аллилирования альдегидов, в том числе энантио- и диастереоселективного, с использованием упомянутых реагентов.

Эксперименты, проводимые соискателем, выполнены на высоком современном уровне, с использованием современного оборудования и различных подходов к органическому синтезу. Для доказательства строения и стереохимии полученных соединений автор квалифицировано 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 Масюка В.С. 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), утверждённым 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 методологий направленного синтеза природных и биоактивных соединений, а также их важных структурных фрагментов, на основе реакций аллилирования альдегидов функционализированными аллилирующими агентами.

В современном органическом синтезе природных соединений и их синтетических биологически активных аналогов важнейшее значение имеют энантио- и диастереоселективные методы формирования как углеродного скелета, так и необходимой полифункциональности целевых продуктов. Это обусловлено тем, что молекулы многих природных биологически активных соединений имеют сложную структуру с несколькими стереогенными центрами. Одним из эффективных подходов в решении упомянутых задач направленного органического синтеза природных соединений является ис-

пользование реакций аллилирования, особенно с участием полифункциональных аллилирующих реагентов.

В представленной работе широко и многообразно изучено использование диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала и его аллилоловянного и аллилборанового производных в полном или формальном синтезе природных соединений или их базисных фрагментов, а именно, ретиноидов и C₇-апокаротиноидов, (–)-диоспонгина А и (–)-диоспонгина В, макроциклического ядра (+)-неопелтолида. Диэтилацетат 3-бромметил-3-бутенала легко получали с высоким выходом в значительных количествах из этил 3,3-диэтоксипропаноата (из 20 г исходного) в 3 стадии с использованием реакции Кулинковича. В результате проведенных соискателем исследований также отработаны методы превращения диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала в соответствующие аллилстаннаны и аллилбораны с их последующим применением в асимметрическом аллилировании альдегидов. Далее в результате многочисленных экспериментов были оптимизированы условия циклизации разнообразных по строению продуктов аллилирования альдегидов с диастереоселективным образованием как *цис*-, так и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов, что позволяет говорить о стереодивергентном синтезе последних. Вершиной в настоящей работе является использование полученных соискателем в данных исследованиях результатов в успешной реализации схем синтеза природных биологически активных соединений: полного синтеза (–)-диоспонгина А и формального синтеза (–)-диоспонгина В, обладающих антиостеопоротическим эффектом, а также полного синтеза макроциклического ядра (+)-неопелтолида, который проявляет антигрибковые свойства к *Candida albicans* и высокую цитотоксичность по отношению к ряду раковых клеток.

Актуально, что в представленном труде широко используется ретросинтетический анализ при разработке схем синтеза целевых продуктов. Следует отметить, что к достоинствам работы относится и высокий уровень выполненной соискателем экспериментальной работы с применением современных, в том числе хиральных реагентов, а также использование при доказательстве структуры и стереохимии синтезированных соединений всех доступных методов анализа, включая элементный, рентгенофазовый, масс-спектрометрию, ИК-, ¹H-, ¹³C-ЯМР спектроскопии, в том числе двумерной ЯМР спектроскопии с применением методик DEPT, COSY, HSQC, HMBC, NOESY

Экспериментальные подходы базируются на тщательном анализе имеющихся для родственных соединений свежих литературных данных, которые в основной массе охватывают публикации после 2000 г. при впечатляющем объеме (290) изученных источников.

Очевидно, что полученные в диссертационной работе Масюка В.С. результаты вносят существенный вклад в развитие направленного органического синтеза, с использованием энантио- и диастереоселективных методов, химии карбонильных соединений и элементоорганических реагентов.

Проведенные исследования соответствуют приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь 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» (Указ Президента Республики Беларусь № 156 от 7 мая 2020 г.)). Диссертационная работа выполнена в рамках тематики научных исследований, проводимых на кафедре органической химии БГУ и НИЛ элементоорганического синтеза: ГПНИ «Химические технологии и материалы» (2016-2020 гг.), подпрограмма «Биологически активные вещества», задание 2.43 «Регио- и стереоселективные реакции малых циклов в синтезе биологически активных полифункциональных и гетероциклических соединений» (2019-2020 гг., № гос. рег. 20190809); ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» (2021-2025 гг.), подпрограмма «Синтез и направленное модифицирование регуляторов биопроцессов», задание 2.2.01 «Синтез биологически активных соединений и реагентов для модификации биомолекул», тема НИР 2.2.01.07 «Реакции малых циклов в методах создания новых С-С связей и синтезе природных и биологически активных карбо и гетероциклических соединений» (№ гос. рег. 20211462); грант Министерства Образования Республики Беларусь «Аллилирование альдегидов, кетонов, азометинов 2-замещенными функционализированными аллилбромидами и аллилстаннанами» (2020 г., № гос. рег. НИОКТР 20200568).

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 стереоселективного синтеза с применением реакций аллилирования альдегидов, так и физико-химических свойств синтезированных соединений и применении разработанных методов в направленном синтезе природных и биоактивных веществ.

Соискателю Масюку В.С. 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:

– Синтез полиненасыщенного линкера ретиноидов на основе двукратного последовательного аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутеналю при действии цинка. С применением данного подхода исходя из легкодоступного бензальдегида в 4 препаративные стадии успешно синтезирован фенильный аналог ретиналя. Также разработана и реализована схема синтеза универсального строительного блока C_7 -апокаротиноидов в ре-

зультате химических трансформаций диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала посредством реакций аллильного нуклеофильного замещения, изомеризации кратной связи и гидролиза ацетального фрагмента с последующим олефинированием для формирования углеродного скелета целевых продуктов.

– Синтез аллилоловянного и аллилборанового производных диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала на основе реакций замещения аллильного атома брома оловоцентрированным нуклеофилом и переметаллирования между метоксидиизопинокамфенилбораном и литийорганическим соединением, полученным исходя из диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала. За применение полученных производных 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 диэтилацетатом 3-бромметил-3-бутенала и его производными и последующей внутримолекулярной реакцией *окса*-Михаэля при действии сильных оснований в метиловых эфирах δ -метилена- α,β -ненасыщенных карбоновых кислот.

– Новый полный синтез (–)-диоспонгина А и формальный синтез (–)-диоспонгина В с использованием в качестве ключевых стадий каталитического асимметрического аллилирования бензальдегида аллилоловянным производным диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала и последующей внутримолекулярной реакцией *окса*-Михаэля в полученном соответствующем по структуре δ -метилена- α,β -ненасыщенном сложном эфире.

– Разработку и реализацию новой схемы синтеза макроциклического ядра (+)-неопелтолида на основе двукратного последовательного асимметрического аллилирования функционализированных альдегидов аллилоловянным и аллилборановым производными диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала и последующими превращениями полученных таким образом оптически активных гомоаллиловых спиртов.

Практическая значимость работы

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

Разработанный стереоселективный метод получения *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов перспективен для применения в полном синтезе природных соединений и их синтетических аналогов, содержащих в своей структуре тетрагидропиранильный фрагмент, которые могут быть использованы в качестве биологически активных веществ.

(–)-Диоспонгины А и В представляют существенный интерес в качестве противоостеопорозных соединений. Синтезированный в данном исследовании (–)-диоспонгин А перспективен для использования при исследовании его метаболизма и механизма биологического действия.

(+)-Неопелтолид проявляет высокую цитотоксичность по отношению к некоторым линиям раковых клеток. На основе синтезированного макроциклического ядра (+)-неопелтолида могут быть получены другие производные, представляющие существенный интерес для исследования их биологической активности и потенциального применения в качестве противоопухолевых препаратов.

Результаты диссертационной работы внедрены в практикумы учебных курсов химического факультета БГУ «Спектроскопия органических соединений», «Квантовая химия и строение молекул», «Тонкий органический синтез» (3 акта внедрения).

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Полученные соискателем результаты могут найти применение в научных учреждениях, занимающихся синтезом и исследованиями биологически активных или лекарственных соединений, в частности, Институте биоорганической химии НАН Беларуси, Институте микробиологии НАН Беларуси, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и др.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Научные положения и выводы, представленные в работе, основываются на конкретном экспериментальном материале, полученном с применением современных физико-химических методов исследования органических соединений и являются достоверными. Обсуждение полученных результатов выполнено корректно, выводы аргументированы, обоснованы и не вызывают сомнений. Диссертационная работа Масюка В.С. является законченной научно-исследовательской работой. Соискатель принимал непосредственное участие в анализе литературных данных, выполнении экспериментальной работы, отработке и модификации методик, установлении структуры синтезированных соединений, подготовке публикаций и представлении результатов исследований на конференциях. Вышесказанное свидетельствует о том, что уровень научной подготовки Масюка В.С. соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, трех глав, заключения, списка использованных источников и приложения. Диссертация изложена на 172 стр., содержит 98 рисунков на 24 стр., 4 таблицы на 3 стр., 4 приложения на 23 стр. Список использованных источников состоит из библиографического списка, который включает 290 наименований, и 11 публикаций соискателя, в том числе 4 статьи в рецензируемых международных научных журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, а так-

же тезисы 7 докладов. Публикации в полной мере отражают содержание работы, сделанные выводы и положения, выносимые на защиту. Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК.

Замечания

По содержанию работы имеется ряд замечаний.

1. В таблице 2.3 (с. 75) указаны выходы *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов (**49а-е**), с. 75 после хроматографического выделения, а в экспериментальной части для этих соединений приведены меньшие выходы (от 3% до 13%), причем в автореферате для (*транс*-**49ж**) – еще другая цифра выхода, на 2% больше, чем в таблице и на 7% по сравнению с экспериментом. Кроме того, низкий выход (*цис*-**49ж**) (36% в табл. и 26% в эксп. части) объясняется «...стерическим напряжением и наличием в составе заместителя большого числа атомов кислорода, способных связываться с ионом натрия...» (с. 74). Однако в (*транс*-**49ж**) эти факторы также присутствуют, но выход последнего по методу 3 составляет 60% (табл.) или 55% (эксп. часть).

2. Сильно затрудняет восприятие материала нумерация соединений в главах 1 и 2 не в порядке химических превращений, представленных на схемах, а по упоминанию в тексте, что также вызывает путаницу в экспериментальной части: например, после методик получения соединений (**53а-в**) следуют методики синтеза соединений (**48а-в**), с. 108-109.

3. В тексте работы допущены немногочисленные опечатки, напр., финильный вместо фенильного (с. 58), ретиноивая кислота (вместо ретиновой) (с. 58). Кроме того, имеются стилистические замечания, касающиеся использования слишком длинных предложений или применения лабораторного слэнга, напр., «...кристаллизовалось в морозилке...» (с. 115, 116). Неудачным является название рис. 2.23 (с. 77) «Механистическая гипотеза...», на котором представлены вероятные интермедиаты, образующиеся в ходе реакции. Для обозначения С-атома, связанного с ОН-группой, лучше использовать термин «карбинольный» (а не гидроксильный) углеродный атом.

Указанные замечания не касаются сущности 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 – Масюка В.С. соответствует ученой степени кандидата химических наук

Заключение оппонировавшей организации

Выше изложенное дает основание считать, что диссертационная работа **Масюка Владимира Сергеевича** «Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагид-

ропиранового ряда», 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:

– Синтез полиненасыщенного линкера ретиноидов на основе двукратного последовательного аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала при действии цинка. С применением данного подхода исходя из легкодоступного бензальдегида в 4 препаративные стадии успешно синтезирован фенильный аналог ретиналя. Также разработана и реализована схема синтеза универсального строительного блока C_7 -апокаратиноидов в результате химических трансформаций диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала посредством реакций аллильного нуклеофильного замещения, изомеризации кратной связи и гидролиза ацетального фрагмента с последующим олефинированием для формирования углеродного скелета целевых продуктов.

– Синтез аллилоловянного и аллилборанового производных диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала на основе реакций замещения аллильного атома брома оловоцентрированным нуклеофилом и переметаллирования между метоксидиизопинокамфенилбораном и литийорганическим соединением, полученным исходя из диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала. За применение полученных производных 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 при действии сильных оснований в метиловых эфирах δ -метилена- α,β -ненасыщенных карбоновых кислот.

– Новый полный синтез (–)-диоспонгина А и формальный синтез (–)-диоспонгина В с использованием в качестве ключевых стадий каталитического асимметрического аллилирования бензальдегида аллилоловянным производным диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала и последующей внутримолекулярной реакции *окса*-Михаэля в полученном соответствующем по структуре δ -метилена- α,β -ненасыщенном сложном эфире.

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

что, в совокупности,

— позволило получить ряд потенциальных биологически активных соединений, а также внесло существенный вклад в развитие направленного органического синтеза, с использованием энантио- и диастереоселективных методов, химии карбонильных соединений и элементоорганических реагентов.

В целом объем и достоверность выполненных исследований, логика изложения материала диссертации, обоснованность сделанных выводов и уровень публикаций соискателя свидетельствуют о том, что Масюк В.С. 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 Масюк Владимир Сергеевич заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Результаты голосования: «за» – 11, «против» – 0 «воздержались» – 0.

При обсуждении диссертации выступили: эксперт – к.х.н. Антоневич И.П., 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» «14» февраля 2024 г.

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



С.Г. Михалёнок

Эксперт
кандидат химических наук, доцент



И.П. Антоневич

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



С.В. Нестерова

Подпись: Михаленко С.Г., Антоневич И.П., Нестерова С.В.
Свидетельствую:
Специалист по
кадрам БГТУ
« 15 » 02 2024 г.