

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Масюка Владимира Сергеевича**
"Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе ретиноидов
и природных соединений тетрагидропиранового ряда",
представленной на соискание ученой степени **кандидата химических наук**
по специальности 02.00.03 – **органическая химия**

Диссертационная работа Масюка Владимира Сергеевича посвящена реакциям аллилирования и асимметрического аллилирования карбонильных соединений с участием полифункциональных аллилирующих агентов, в том числе и хиральных. Последующая модификация получаемых таким образом рацемических и хиральных гомоаллиловых спиртов значительно расширяет возможности метода и повышает его эффективность. В данной работе на основе реакций аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала и его производными предложен эффективный подход к получению полиненасыщенных соединений ретиноидного типа, а также разработан стереодивергентный подход к синтезу полифункционализированных природных соединений, содержащих в своей структуре тетрагидропиранильный фрагмент. Полученные соединения и разработанные подходы являются инструментом перспективных биологических исследований. Результаты диссертации могут быть использованы для разработки фармацевтических препаратов, в полном синтезе природных и биологически активных соединений, содержащих в своей структуре тетрагидропиранильный фрагмент, в исследованиях метаболизма и механизма биологического действия (–)-диоспонгинов А и В, а также (+)-неопелтолида и его производных с целью потенциального применения последних в качестве противоопухолевых препаратов.

В ходе диссертационной работы соискателем были решены следующие задачи:

1. Построение в условиях реакции Барбье полиненасыщенного фрагмента ретиноидов, содержащих *E*-три- и *E*-дизамещенную двойную C=C-связь, посредством двукратного последовательного аллилирования соответствующих альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала – пренилирующим строительным блоком, представляющим собой синтетический эквивалент изопентанового биполярного синтона.

2. Получение аллилоловянного и хирального аллилборанового производных диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала, а также нахождение оптимальных условий асимметрического аллилирования альдегидов с участием этих производных.

3. Синтез функционализированных хиральных гомоаллиловых спиртов на основе реакций энантио- и диастереоселективного аллилирования альдегидов аллилоловянным и хиральным аллилборановым производными диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала.

4. Стереодивергентный синтез ряда модельных *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов на основе катализируемой основанием внутримолекулярной реакции окса-Михаэля в δ -метилена- α,β -ненасыщенных сложных эфирах.

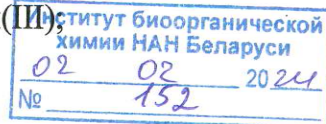
5. Стереодивергентный подход к синтезу (–)-диоспонгинов А и В с применением реакции асимметрического аллилирования и внутримолекулярной реакции окса-Михаэля в δ -метилена- α,β -ненасыщенных сложных эфирах для формирования нужной конфигурации тетрагидропиранильного фрагмента целевых молекул.

6. Стереодивергентный подход к полному синтезу макроциклического ядра **46** цитотоксического природного соединения (+)-неопелтолида **39**.

Оценивая научную новизну и качество работы, следует выделить:

– успешное применение диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала **1** в синтезе ключевого строительного блока – сложного эфира **16**, на основе которого известными методами могут быть синтезированы все идентифицированные C₇-апокаротиноиды;

– нахождение эффективного метода синтеза аллилстаннана **21** и применение этого соединения в реакциях энантиоселективного аллилирования альдегидов в присутствии хирального катализатора BINOLa, либо диастереоселективного аллилирования MOM-защищенного β -гидроксиальдегида в присутствии трифлата скандия (III).



– процесс *one pot* генерации хирального аллилборана **25** через аллиллитиевое производное **26**, доступное по реакции переметаллирования между станнаном **21** и *n*-бутиллитием, и последующее аллилирование аллилбораном **25** как модельного альдегида **27**, так хирального альдегида **43**, характеризующееся высокими значениями энантиомерного избытка (*ee* 96 %), диастереомерного избытка (*de* > 90 %) и выходов (73 % и 64 %) полученных гомоаллиловых спиртов в пересчете на исходные альдегиды;

– стереодивергентный синтез (–)-диоспонгина А и формальный синтез (–)-диоспонгина В с помощью реакции *окса*-Михаэля, позволяющей на основе α,β -ненасыщенных сложных эфиров получать как *цис*- так и *транс*-2,6-дизамещенные тетрагидропираны;

– синтез хирального альдегида **43** с тремя стереоцентрами (C_7 – C_{16} -строительный блок в синтезе (+)-неопелтолида **39**) с помощью аллилстаннана **21** – производного диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала **1**;

– полный синтез макроциклического ядра **46** (+)-неопелтолида **39** с тремя стереоцентрами в тетрагидропиранильном фрагменте путем последовательного применения реакции асимметрического аллилирования с участием хирального боранового производного **25** диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала **1** и дальнейшего получения *цис*-2,6-дизамещенного тетрагидропирана **56** методом диастереоселективной внутримолекулярной циклизации в α,β -ненасыщенном сложном эфире **45** по *окса*-Михаэлю в найденных ранее на модельных субстратах условиях.

Автором, исходя из легкодоступного бензальдегида, в четыре препаративные стадии успешно синтезирован фенильный аналог ретиналя и разработана препаративная схема синтеза универсального строительного блока **16** для синтеза C_7 -апокаротиноидов.

Диссертантом успешно получен хиральный ненасыщенный лактон **42** с двумя стереоцентрами, диастереоселективное гетерофазное гидрирование двойной $C=C$ -связи которого с количественным выходом привело к образованию лактона **53** – предшественника ациклического спирта **54** с третьим стереоцентром, несущим метильный заместитель.

По тексту автореферата имеются незначительные замечания. На стр. 9 (второй абзац) соединение **26** названо как «аллиллитиевое производное», что является опечаткой, это «аллиллитиевое производное». На стр. 16 (первое слово) « C_7 -апокаротиноидов» является опечаткой, это « C_7 -апокаротиноидов». На нижней схеме стр. 14 для реакции гидрирования лактона **42** не упомянут растворитель. В остальном оформление и стиль изложения автореферата заслуживают высокой оценки. Диссертация, безусловно, будет интересна специалистам в области тонкого органического синтеза.

Диссертантом выполнена большая и ответственная работа по синтезу сложных функционализированных хиральных биологически активных соединений. По материалам исследований опубликовано пять статей, из них четыре в авторитетных зарубежных изданиях. Исследования выполнены на очень высоком уровне, представленные в автореферате данные с указанием энантиомерного и диастереомерного избытков продуктов свидетельствуют о свободном владении автором современными физико-химическими методами установления пространственного строения полученных соединений. Интерпретация результатов и обоснованность выводов не вызывает сомнений.

Таким образом, по актуальности и уровню поставленных задач, результативности проведенных исследований и их научной новизне, а также практическому значению полученных результатов, представленная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, а соискатель Масюк Владимир Сергеевич без сомнения заслуживает присуждения ему искомой ученой степени.

Доцент кафедры физики и общетехнических дисциплин
учреждения образования «Военная академия Республики Беларусь»,
кандидат химических наук, доцент



Удостоверено

Прох

К.Н.Прохоревич

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Масюка Владимира Сергеевича «Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Масюка В.С. посвящена разработке методов синтеза и изучению свойств аллилстаннанов и аллилборанов на основе диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала, разработке подхода к стереоселективному синтезу *цис*- и *транс*-2,6-дизамещённых тетрагидропиранов, а также разработке новых подходов к синтезу некоторых природных и биологически активных соединений на основе реакций аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала и его производными. Это направление исследований соответствует специальности, по которым диссертация представлена к защите: 02.00.03 – органическая химия.

Актуальность темы диссертационной работы Масюка В.С. не вызывает сомнений и связана, с одной стороны, с развитием экспериментальных методов тонкого органического синтеза, а, с другой стороны, с перспективами использования полученных результатов для целенаправленного синтеза новых и/или труднодоступных, в том числе биологически активных, органических соединений, которые могут найти практическое применение в различных областях жизнедеятельности человека.

Научная новизна и практическая значимость работы заключается в том, что автором разработаны оригинальные подходы к построению полиненасыщенного фрагмента ретиноидов, к полному синтезу макроциклического ядра (+)-неопелтолида, к синтезу функционализированных оптически активных гомоаллиловых спиртов, *цис*- и *транс*-2,6-дизамещённых тетрагидропиранов и (-)-диоспонгинов А и В.

По результатам работы опубликовано 4 статьи в высокорейтинговых реферируемых журналах, а также материалы и тезисы 7 докладов на конференциях различного уровня, что свидетельствует о широкой апробации и полноте изложения результатов диссертационной работы в научной печати.

Большой объем исследований, выполненных диссертантом на высоком уровне с применением современных синтетических и физико-химических методов, а также аргументированные выводы свидетельствуют о высокой квалификации диссертанта.

Автореферат написан с глубоким знанием существа рассматриваемого вопроса и оставляет хорошее впечатление, замечаний по сути исследований и изложению материала нет.

Исходя из оценки автореферата, по своему научному уровню, значимости результатов и общему объему исследований диссертационная работа «Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда» соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, а ее автор – Масюк Владимир Сергеевич – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Дата: “02” февраля 2024 г.

Заведующий лабораторией НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета,
кандидат химических наук по специальности 05.17.05 –
технология продуктов тонкого органического синтеза

 Ю.В. Григорьев

Контактные данные:

Григорьев Юрий Викторович
220007, г. Минск, ул. Могилевская, 14-98.
тел. сл. +375 17 202-15-67, e-mail: azole@bsu.by

Институт биоорганической химии НАН Беларуси		
08	02	2024
№	161	



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Масюка Владимира Сергеевича «Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Актуальность диссертационной работы Масюка В.С. определяется вкладом в развитие методов направленного синтеза природных биологически активных соединений и их аналогов, делающих эти вещества доступными для подробного изучения их свойств и дальнейшего применения в медицинской практике.

Данная работа посвящена разработке методов синтеза аллилстаннанов и аллилборанов на основе диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала с их последующим вовлечением в реакции асимметрического аллилирования альдегидов и стереоселективному синтезу *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов на их основе, а также разработке метода синтеза полиненасыщенного линкера ретиноидов. Были предложены эффективные подходы к получению полиненасыщенных соединений ретиноидного типа, а также полифункционализированных природных соединений, содержащих в своей структуре тетрагидропиранильный фрагмент. В результате работы на основе изученной реакции стереоселективного аллилирования альдегидов аллилоловянным и аллилборановым производными диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала осуществлен полный синтез (–)-диоспонгина А и формальный синтез (–)-диоспонгина В, а также полный синтез макроциклического ядра (+)-неопелтолида – природного цитотоксического соединения.

Принципиальных замечаний к автореферату нет. Также необходимо отметить, что условия и сложность проведения многих реакций, использованных в данной работе, говорит о высоком уровне экспериментального мастерства исследователя.

Представленная диссертационная работа является законченным научным исследованием, по уровню новизны, актуальности и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, а её автор Масюк Владимир Сергеевич заслуживает присуждения искомой степени.

кандидат химических наук по специальности 02.00.03 органическая химия, старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза природных соединений Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН



Пелагеев
Дмитрий
Николаевич

690022, г. Владивосток, проспект 100 летия
Владивостока, д. 159
e-mail: pelageev@mail.ru
тел.: 8(423)231-18-75



Подпись
Ученый
ТИХО О К

5 февраля 2024г



К.А. Борисов

Институт биоорганической химии НАН Беларуси		
08	02	20 24
№	162	

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Масюка Владимира Сергеевича
«Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе ретиноидов
и природных соединений тетрагидропиранового ряда»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Диссертационная работа Масюка В. С. посвящена разработке эффективных подходов к получению полиненасыщенных соединений ретиноидного типа, а также полифункционализированных природных соединений, содержащих в своей структуре тетрагидропиранильный фрагмент.

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена возможностью получения в достаточных для изучения количествах труднодоступных биологически активных соединений природного происхождения, а также создания на их основе различных стереоизомерных или функционализированных аналогов с улучшенными по сравнению с исходными субстратами полезными фармакологическими свойствами.

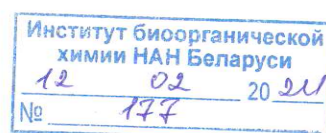
Основной раздел работы поделен на шесть частей, первая из которых подводит читателя к синтетической части и оказывается полезной для понимания выбранной темы литературного обзора в основной работе. Следующие пять разделов посвящены подробному описанию приведенных синтетических схем, а также обоснованию выбранных стратегий синтеза отдельных строительных блоков, из которых в конечном итоге осуществлен синтез сложных природных соединений или их ключевых фрагментов.

Важность и комплексность полученных в ходе диссертационной работы научных результатов определяется как с теоретической точки зрения — разработкой и совершенствованием методов стереоселективного и стереодивергентного синтеза сложных органических и природоподобных соединений, в том числе в энантиомерно чистом виде, так и с практической — возможностью создания на их основе эффективных и безопасных лекарственных средств.

Большой объем выполненных работ сочетается с их высоким уровнем, а тщательно подготовленный и структурированный автореферат совместно с хорошим научным языком изложения свидетельствуют о высокой квалификации диссертанта и оставляют хорошее впечатление. Существенных замечаний по работе нет.

Публикации автора в виде 4 статей в высокорейтинговых журналах и 7 тезисов докладов конференций полностью отражают результаты исследований.

Диссертационная работа «Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда», по поставленным задачам, актуальности и научной новизне, удовлетворяет



требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор — Масюк Владимир Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Старший научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
кандидат химических наук Измestьев Алексей Николаевич

Адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

Телефон: +7 965 349-18-79; e-mail: nebeli@mail.ru

Подпись с.н.с., к.х.н. Измestьева А.Н. заверяю

Заместитель директора ИОХ РАН



(Евчсеев О.А.)

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Масюка Владимира Сергеевича
«Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе
ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Интенсивное развитие химии кислородсодержащих органических соединений обусловлено их высокой реакционной способностью, разнообразием синтетических превращений и широким спектром практически полезных свойств. Среди них особое место занимают частично гидрированные пираны – важные структурные фрагменты природных и биологически активных соединений, а также препаратов медицинского назначения.

В работе предложен эффективный подход к синтезу оптически активных гомоаллиловых спиртов на основе реакций асимметрического аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала. В свою очередь, разработка схемы синтеза универсального строительного блока C₇-апокаратиноида является существенным вкладом в современную органическую химию. Полученные соединения линейного строения широко применялись для синтеза: *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов; асимметрического синтеза (–)-диоспонгинов А и В; макроциклического ядра (+)-неопелтолида. Данные аспекты носят общенаучный характер, но решаются путем получения новых знаний на конкретных типах реагентов, реакций и гетероциклических соединений, чему и посвящена данная диссертация.

Выполненные Масюком В.С. научные исследования послужат основой для синтеза новых представителей частично гидрированных пиранов с предсказуемой биологической активностью, среди которой отметим противоостеопорозную и цитотоксическую. Таким образом, отраженные в автореферате основные положения диссертационной работы являются новыми, свидетельствуют об их актуальности и необходимости для органической химии. Автореферат качественно оформлен, легко читается.

Представленная к защите диссертационная работа Масюка Владимира Сергеевича «Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда» по актуальности решаемых задач, новизне, объему проведенных исследований, уровню их обсуждения, научной и практической значимости соответствует всем требованиям, а ее автор, Масюк Владимир Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

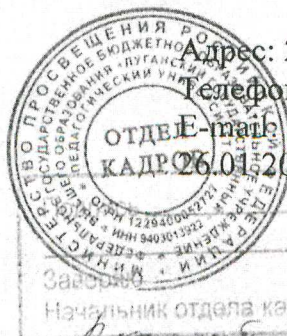
Заведующий кафедрой химии и биохимии факультета естественных наук
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Луганский государственный педагогический
университет», доктор химических наук по специальности 02.00.03 –
органическая химия, профессор

Адрес: 291011, РФ, г. Луганск, ул. Оборонная, д. 2

Телефон: + 7 (857) 250-14-94

E-mail: dyachvd@mail.ru

КАДР. 26.01.2024 г.



В. Д. Дяченко

Дяченко Владимир Данилович

Институт биоорганической химии НАН Беларуси		
15	02	20 201
№	201	