

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Минеевой Ирины Владимировны на тему «2-Замещенные аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

В качестве диссертационной работы представлены результаты выполненного Минеевой И.В. комплексного экспериментального исследования по разработке эффективных методов синтеза соединений различных структурных типов на основе функционализированных 2-замещенных аллилбромидов.

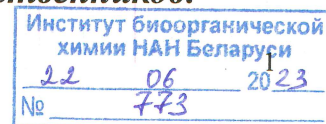
Диссертация И.В.Минеевой выполнена на кафедре органической химии Белорусского государственного университета в рамках тематики научных исследований, проводимых на кафедре органической химии БГУ и НИЛ элементоорганических соединений, и соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности.

1. Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите. На основе анализа содержания диссертации, автореферата и опубликованных работ, оценки оформления диссертации и автореферата считаю, что диссертация Ирины Владимировны Минеевой соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия, областям исследований п.1-5 паспорта этой специальности и отрасли «химические науки», по которым она представлена к защите.

2. Актуальность темы диссертации определяется научной и практической значимостью органических соединений, синтез которых разработан и осуществлен в данном исследовании. Большая потребность в новых органических соединениях для последующего использования в различных областях жизни определяет актуальность рецензируемой диссертации.

3. Высокая степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на ее публичную защиту, подтверждается тем, что в рецензируемой диссертационной работе:

1) предложены новые и/или усовершенствованные эффективные методы синтеза, которые позволили осуществить ряд рациональных схем синтеза биоактивных природных соединений и их предшественников:



– гомоаллиловых спиртов – ключевых интермедиатов синтеза ряда биоактивных природных соединений, обладающих изопреноидным и/или ретиноидным скелетом, строительных блоков лаулималидов, амфидинолидов, зампанонида – путем аллилирования альдегидов и кетонов по Барбье 2-функционально замещенными аллилбромидами при действии цинка и индия;

– 1,2-*анти*-аминоспиртов путем селективного аллилирования азометинов 2-замещенными аллилбромидами при действии цинка и индия и метил-3-[(трибутилстаннил)метил]бут-3-еноатом при активации кислотами Льюиса;

– новые селективные методы получения замещенных ацетоуксусных эфиров и бензо[*f*]кумаринов, 1,3-кетоацеталей, пиразолов, изоксазолов, ипсенола, ипсидиенола на основе продуктов реакций 2-замещенных аллилбромидов с *N*-, *C*-, *S*-нуклеофилами;

– нового высокоселективного метода получения алкенов с тризамещенной двойной связью на основе хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов реакцией с *N*-метилморфолин-*N*-оксидом;

– новых пятичленных гетероциклических соединений на основе реакции 1,3-кетоацеталей из 2-(бромметил)-4,4-диэтоксибут-1-ена с *N*-нуклеофилами;

– алифатический вариант мультикомпонентной реакции Ганча и Биджинелли с применением гексагидрата хлорида европия (III) как нового эффективного катализатора реакции.

2) разработан и реализован ряд стереоселективных синтезов:

– первый энантиоселективный синтез феромона *Miltochrista calamina*, ключевой стадией которого является реакция асимметрического аллилирования альдегидов аллилстаннанами;

– регио- и стереоселективное [3+2] нитрилоксидное циклоприсоединение к α,β -ненасыщенным- β -метил- δ -лактонам;

– дивергентная схема получения лактамов и лактонов с обращением конфигурации асимметрического центра.

3) разработан и реализован ряд подходов к синтезу природных соединений и/или их ключевых интермедиатов:

– (-)-(*R*)-массойялактона, (*R*)- δ -декалактона, (+)-(*S*)-7,8-дигидрокаваина, феромонов клопа-щитника *Cantao Parentum*, мучного хрущака *Tenebrio molitor* *L*, гигантской белой бабочки-данаиды *Idea leucophaea*, западного шершня *Vespa Orientalis*, фрагментов амфидинолидов, лаулималидов и ряда строительных блоков природных соединений, основанных на превращении продуктов реакций асимметрического аллилирования альдегидов аллилстаннанами, доступными из 2-замещенных аллилбромидов;

– тиазоло[3,2-а]пиримидинов, обладающих уникальной комбинацией фармакофорных фрагментов циклопропанола, бензо[*f*]кумарина, тиазола и пиримидина.

4) в результате изучения биологических свойств *in silico* и/или *in vitro* ряда синтезированных соединений определен потенциал их практической полезности:

– для ряда новых гетероциклических соединений была проведена оценка их потенциальных биологических и фармакологических свойств методами *in silico* относительно протеинкиназ раковых клеток, цитохромов P450 человека и микобактерий;

– выявлены соединения, активно влияющие на рост культур *Yarrowia lipolytica*, *Saccharomyces cerevisiae* и *Bacillus subtilis*.

4. Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, следует из главы 3 и приложения к ней, содержащих описание экспериментов по синтезу и физические характеристики соединений, полученные с применением физико-аналитического комплекса методов оптической, магнитной спектроскопии и масс-спектрометрии.

Отмечаю огромный объем и высокий экспериментальный уровень работы, включающей синтез десятков органических соединений, что с учетом стереохимической специфики данного класса соединений требует высокой экспериментальной квалификации. И.В. Минеева проявила себя исследователем, владеющим техникой эксперимента современного органического синтеза, включая его новейший современный арсенал. Диссертантом осуществлен квалифицированный детальный структурный анализ синтезированных соединений, проанализированы и интерпретированы экспериментальные результаты работы, предложены схемы трансформаций. Работу отличает высокий теоретический и методический уровень. Анализ и интерпретация экспериментальных результатов, сделанные в главе 2, корректно и полностью обосновывают выводы диссертационной работы.

Таким образом, выполненную экспериментальную работу и ее результаты, представленные в диссертации И.В. Минеевой, можно считать завершенным научным исследованием 2-замещенных функционализированных аллилбромидов в качестве универсальных синтетических эквивалентов электрофильных и нуклеофильных частиц в синтезе ряда природных биоактивных соединений, обладающих, в том числе, изопреноидным и/или ретиноидным скелетом.

5. Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию. Научная значимость работы вытекает из конкретных результатов диссертации, которые, по мнению оппонента, являются вкладом соискателя в разработку методов тонкого органического синтеза, а также в информацию об химических и стереохимических особенностях реакций изученных соединений. В результате исследований предложены усовершенствованные эффективные методы синтеза ряда биоактивных природных соединений и/или их ключевых строительных блоков, в основе которых – реакция аллилирования альдегидов, кетонов, азометинов разных структурных типов 2-функционально замещенными аллилбромидами и аллилстаннанами. Предложенные в работе методы синтеза имеют большое значение для практики тонкого органического синтеза; их можно рекомендовать к использованию как реальную основу современной методологии получения ряда важных продуктов тонкого органического синтеза.

Полученные автором диссертации результаты в совокупности обеспечивают доступность новых веществ, представляющих интерес для последующего их использования. Практическая значимость диссертации заключается в синтезе новых органических соединений с большим потенциалом для создания практически полезных продуктов, что свидетельствует об актуальности, а также социальной значимости исследований в этой области.

Для выявления наиболее перспективных соединений в работе оценен *in silico* потенциал биоактивности синтезированных соединений, что важно при последующем определении возможности и направлениях дальнейшего изучения их свойств.

6. Опубликованность результатов диссертации в научной печати. Основные результаты диссертации опубликованы в печати и представлены 56 научными работами, включающими 34 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах по органической химии, из которых 23 опубликованы без соавторов и 3 статьи в сборниках материалов научных конференций. Научные публикации автора достаточно полно отражают содержание диссертации. Материалы диссертационной работы доложены на различных международных научных конференциях и симпозиумах и представлены 19 тезисами докладов в сборниках материалов научных конференций.

7. Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК.

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, экспериментальной части (с приложением), обсуждения результатов, заключения, списка использованных источников и приложений. Диссертация включает 379 страниц основного текста, из которого более 100 страниц занимает иллюстративный материал, и приложение в виде отдельного тома на 238 страницах. Библиографический список состоит из списка использованных источников, включающего 1394 работы, и списка публикаций соискателя ученой степени из 56 работ.

Аналитический обзор литературы «2-Замещенные функционализированные аллилбромиды как электрофильные и нуклеофильные реагенты. Применение в синтезе природных биоактивных соединений» дает полную картину информационную картину по теме диссертации и свидетельствует о доскональном знании предшествующего собственному исследованию материала.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Критические замечания касаются:

1) включения в библиографический список в целом ряде случаев лишних источников, например, ссылки №№ 534-540, 550-559, 565, 566, 568-574, 583-585, 588-594, 674-687, 705-708, 724, 737, 820-838, 1317-1329; всего в диссертации 1390 ссылок, из них только 375 относится к главе 1.

2) содержащихся в главе 2 разъяснений о структуре и свойствах некоторых известных соединений (например, стр.93 – изотретиноин 81б; стр.94 – соединения 87, 88, лекарства на основе пиразола 125-129, эфиры Ганча 197, замещенные циклопропаны) и т.д., что в принципе, с одной стороны, является очень познавательным энциклопедическим материалом, однако, с другой стороны, приближает рекомендованный ВАКом объем диссертации к критическому.

В очень хорошо подготовленной по дизайну, концепции представления и стилю изложения экспериментальных результатов диссертации замеченные оппонентом стилистические неточности присутствуют в ничтожном количестве и не влияют на хорошее впечатление от рукописи и на высокую оценку ее научного и практического значения.

8. Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует. Диссертационная работа Ирины Владимировны Минеевой на тему «2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в

синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов» по актуальности решаемых проблем, научной новизне и практической значимости результатов соответствует требованиям п. 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь».

Диссертантом выполнена большая по объему и сложности экспериментальная работа, которая свидетельствует о высокой профессиональной квалификации автора в области теоретической органической химии и об экспериментальном мастерстве в области современного органического синтеза.

На основании сделанного мною анализа материала диссертации, автореферата и публикаций соискателя ученой степени считаю возможным присуждение Ирине Владимировне Минеевой ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия за новые научно обоснованные результаты, перечисленные в п.3 настоящего отзыва, научная и практическая значимость которых охарактеризованы в п.5.

Официальный оппонент
главный научный сотрудник
Государственного научного учреждения
«Институт химии новых материалов
Национальной академии наук Беларуси»,
доктор химических наук, профессор



Е.В. Королева

Подпись Королева Е.В.

УДОСТОВЕРЯЮ
Ученый секретарь, к.х.н.
Михайловский Ю.К.