

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Борисевич Марии Валерьевны «Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксициклопропанов в синтезе стероидов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа Борисевич М.В. посвящена разработке метода получения гидроксициклопропанов с высокой диастереомерной чистотой, изучению региоселективных реакций изомеризации и функционализации циклопропанолов а также применению разработанных подходов в синтезе биологически активных стероидов соединений.

В результате исследования был осуществлён диастереоселективный синтез циклопропанолов в условиях реакции Кулинковича из алкенов, содержащих стереоцентр в аллильном положении. Подобраны мягкие условия для превращения полученных соединений в α -метил кетоны без эпимеризации α -стереоцентра. В ряде случаев предложенный подход был применен к хиральным алкенам, в основном, стероидного ряда. Последнее позволило получить новые производные с высокой биологической активностью. Соискателем также был разработан электрохимический метод получения α -бром- и α -иодметилкетонов из 1-моно-/1,2-дизамещённых гидроксициклопропанов и галогенидов магния. Полученные β -галогенкарбонильные соединения были вовлечены в различные реакции кросс-сочетания. Разработанный подход открывает простой и короткий путь к конструированию углеродного скелета природных и биологически активных соединений сложного строения.

Соискателем также был предложен новый метод С-Н функционализации с использованием 2-(неопентилсульфинил)анилидной направляющей группы. Разработанный метод С-Н-активации позволил предложить новый способ прямого кросс-сочетания 1-замещённых циклопропанолов с различными ароматическими субстратами, содержащими направляющий заместитель.

Предложенные новые, стерео- и региоселективные методы раскрытия трехуглеродного цикла и кросс-сочетания получаемых промежуточных соединений или интермедиатов, были применены в синтезе стероидов и позволили получить ряд новых биологически активных производных. Стероид, содержащий циклопропановый фрагмент при C21-C22 проявил *in vitro* наилучшую цитотоксичность в отношении клеток MCF-7 (рак молочной железы) и 22Rv1 (рак простаты) со значениями IC_{50} $18,4 \pm 1,2$ и $14,6 \pm 1,4$ мкМ соответственно.

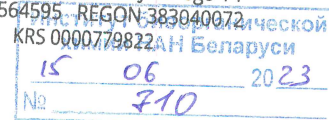
Представленная диссертационная работа является законченным научным исследованием в актуальной и динамично развивающейся области органического синтеза: получение сложных молекул с использованием реакций кросс-сочетания в присутствии катализаторов, а также электрохимического синтеза. Автореферат диссертации изложен ясным и логичным языком, содержит минимальное количество опечаток, а представленные данные и выводы хорошо доказаны и обоснованы.

Таким образом, представленная работа с точки зрения новизны, актуальности и практического значения полученных результатов полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, а соискатель Борисевич Мария Валерьевна заслуживает присуждения ей искомой ученой степени.

Асташко Дмитрий Александрович
кандидат химических наук, старший научный сотрудник (Senior Scientist II), Selvita S.A.,
Краков, Польша.

29.05.2023 

Selvita S.A.
30-348 Kraków, ul. Bobrzyńskiego 14
NIP 6762564595 REGON 383040072



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Борисевич Марии Валерьевны**
«Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксициклопропанов в синтезе стероидов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Борисевич М.В. является законченным научным исследованием и посвящена разработке методов синтеза гидроксициклопропанов с высокой диастереоизомерной чистотой, изучению региоселективных реакций изомеризации и функционализации циклопропанолов, а также использованию полученных результатов в синтезе новых производных стероидных соединений. Это направление исследований соответствует специальности, по которым диссертация представлена к защите: 02.00.03 – органическая химия.

Актуальность темы диссертационной работы Борисевич М.В. не вызывает сомнений и связана, с одной стороны, с развитием препаративной химии циклопропанолов, а, с другой стороны, с перспективами использования полученных результатов для целенаправленного синтеза новых или труднодоступных органических соединений, включая производные стероидов, которые могут найти практическое применение в различных областях науки и техники.

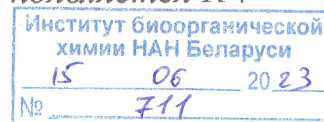
Научная новизна и практическая значимость работы заключается в том, что автором впервые установлено, что алкены, содержащие стереоцентр в аллильном положении, вступают в реакцию Кулинковича диастереоселективно с образованием 1,2-дизамещённых циклопропанолов; предложены удобные методы синтеза α -метилкетоны и α -галогенметилкетонов, а также новая стратегия формирования боковой цепи стероидных соединений; с использованием разработанных методов осуществлён синтез новых биологически активных производных стероидов холестерина ряда.

По результатам работы опубликовано 4 статьи в высокорейтинговых реферируемых журналах и тезисы 8 докладов международных конференций, что свидетельствует о достаточной апробации и полноте изложения результатов диссертационной работы в научной печати, а также практической значимости полученных результатов.

Большой объем исследований, выполненных диссертантом на высоком уровне, а также аргументированные выводы свидетельствуют о высокой квалификации диссертанта. Автореферат оставляет хорошее впечатление и написан с глубоким знанием существа рассматриваемого вопроса.

Принципиальных недостатков, существенно затрагивающих достоинства работы, не имеется, однако имеются отдельные вопросы и замечания.

1. Степень диастереоселективности реакции (схема 2) определена по результатам анализа выделенных и очищенных продуктов или анализа реакционной смеси?
2. Схема 6. Выход кетона 13a составляет 81%, а в тексте декларируется, что выход количественный.
3. Таблица 1, схема. Каким образом в продукте реакции 22a появляется R'?



4. Стр. 13. В тексте говорится о селективности образования бисфункционализированных производных (схема 8). Однако выходы полученных продуктов не позволяют с уверенностью утверждать о селективности процесса.

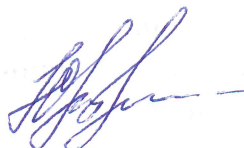
5. В таблице 2 было бы полезно для сравнения привести данные по активности используемых в клинической практике цитостатиков.

6. В автореферате отсутствуют сведения об использованных при выполнении работы физико-химических методах исследования. Это затрудняет оценку достоверности полученных результатов.

Исходя из оценки автореферата, по своему научному уровню, значимости результатов и общему объему исследований диссертационная работа «Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксциклопропанов в синтезе стероидов» соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, а ее автор – Борисевич Мария Валерьевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Дата: “08” июня 2023 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



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Борисевич Марии Валерьевны «*Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксциклопропанов в синтезе стероидов*», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Доступность и высокая реакционная способность циклопропановых соединений делает их полезными синтонами в синтезе биологически активных веществ разнообразной структуры. Особое место в ряду таких соединений занимают гидроксциклопропановые производные благодаря способности вступать в реакции раскрытия трехчленного цикла. Представленная работа заметно расширяет потенциал использования гидроксциклопропановых соединений в тонком органическом синтезе и посвящена разработке диастереоселективного метода получения 1,2-дизамещенных циклопропанолов и способов региоселективного раскрытия трехчленного цикла гидроксциклопропанов под действием нуклеофильных или электрофильных реагентов с сохранением конфигурации стереоцентров, функционализации полученных продуктов фрагментации, а также разработке новых подходов к стереоселективному синтезу биологически активных соединений стероидной структуры с применением указанных превращений.

В результате проведенных исследований соискателем разработан метод получения 1,2-дизамещенных циклопропанолов с высокой диастереомерной чистотой из сложных эфиров и алкенов, найден способ изомеризации таких циклопропанолов в α -метилкетоны под действием метилата магния с сохранением конфигурации стереоцентра в α -положении, разработан электрохимический метод получения β -галогенкетонов из 1-моно-/1,2-дизамещенных гидроксциклопропанов с генерацией галогенирующего агента *in situ*, дальнейшей функционализацией которых были получены разнообразные функционально замещенные кетоны. Также была обнаружена способность 2-(неопентилсульфинил)анилидной группы выступать в качестве направляющей для Pd-катализируемого C-H ацетоксилирования арилацетамидов, что было перенесено на реакции палладий-катализируемого окислительного арилирования циклопропанолов. Найденные новые подходы были использованы в синтезе разнообразных производных стероидов с модифицированной боковой цепью, а некоторые полученные соединения протестированы на антипролиферативное действие против рака молочной железы (MCF-7) и рака простаты (22Rv1), что подчеркивает практическую значимость работы.

Необходимо отметить, что работа, изложенная в автореферате, производит положительное впечатление, учитывая разнообразие найденных и использованных превращений для получения полифункциональных производных на основе реакций гидроксциклопропанов, заложенные теоретические основы и обобщения, а также большое количество полученных соединений сложной структуры.

Перспективными результатами работы с синтетической точки зрения являются разработанные методы палладий-катализируемого региоселективного ацетоксилирования арилацетамидов различной структуры, и соответствующего арилирования гидроксциклопропановых соединений с получением замещенных ароматических енонов. Также интересен найденный способ получения α -метилкетонов из 1,2-дизамещенных циклопропанолов под действием метилата магния с сохранением конфигурации α -стереоцентра. Учитывая обилие известных природных и биологически активных соединений поликетидной структуры,

стр. 1 из 2

разработанный автором подход к получению α -метилкетонов выглядит перспективным для тонкого органического синтеза. Соискателем в целом проделана большая экспериментальная и теоретическая работа, требующая высокой квалификации в области органической химии и 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*), а также представлены на 8 конференциях регионального и международного уровня. Выводы и заключения представляются обоснованными и достоверными.

По автореферату есть отдельные вопросы и замечания:

1. На стр. 16 приводится информация о результатах исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений, полученные значения IC_{50} отличаются в 2-3 раза для разных образцов. Однако, не приводится сравнение полученных результатов с IC_{50} известных препаратов, используемых для лечения рака молочной железы или рака простаты, что затрудняет сравнительную оценку биологической активности. Возможно, данная информация содержится в полном тексте диссертации.
2. На стр. 8 для стероидов 7 и 9 не указана диастереомерная чистота образованного α -кетонного фрагмента. Возможно, данная информация содержится в полном тексте диссертации.
3. В тексте замечены опечатки, неточности или не совсем удачные термины. Например, стероиды 7 (стр. 8) и 39 (стр. 16) указаны как алкильные производные, хотя в структуру введена аллильная группа. На стр. 16 указано, что стероиды 32 и 33 с заместителями в боковой цепи при C21 не проявляют значительного антипролиферативного действия против рака молочной железы (MCF-7) и рака простаты (22Rv1), но сравнительная информация в таблице 2 противоречит этому.

Тем не менее, автореферат в целом производит хорошее впечатление, а замечания относятся скорее к его оформлению, носят рекомендательный характер и не умаляют значимость проведенных исследований.

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 ему 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



15 июня 2023 г.



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

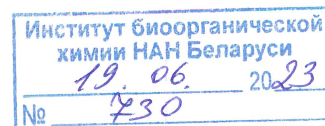
29.05.2023

Отзыв

на автореферат диссертации Борисевич Марии Валерьевны
"Диастереоселективное циклопропанирование и реакции
гидроксициклопропанов в синтезе стероидов", представленной
на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – органическая химия.

Разработка новых методов синтеза ценных химических продуктов с высокой селективностью представляет собой важную область исследования в органической химии и позволяет развить знания органической химии и предоставить новые синтетические возможности. Также разработка новых методов, которые представляют новые синтетические превращения представляет собой сложную задачу и требует глубоких знаний и критического анализа результатов. В случае разработки новых реакций очень важной задачей является нахождение и изучение области применения новой реакции. Работа Борисевич Марии Валерьевны посвящена разработке эффективных методов синтеза и использованию разработанных новых реакций в синтезе сложных молекул.

Диссертантом впервые использование стереоспецифичных алкенов в реакции Кулинковича для диастереоселективного синтеза 1,2-дизамещенных циклопропанолов. Была показана возможность образования целевых продуктов с высокой стереоселективностью и предложено обоснование полученным результатам. Оригинальный метод изомеризации 1,2-дизамещенных циклопропанолов в метилкетоны был разработан. Впервые продемонстрировано применение метоксида магния для изомеризации. Примечательная особенность разработанной реакции что она протекает без эпитомеризации стереоцентра в α -положении. Разработанный метод был





использован для новой стратегии формирования боковой цепи оригинальных стероидных соединений с высокой селективностью.

Борисевич Мария разработала новый метод синтеза α -галогенметилкетонов из циклопропанолов. В этом методе галогенирующий реагент получен в процессе реакции с использованием электрического тока. Впервые показана применение полученных соединений в последующих реакциях без эимеризации α -стереоцентра. Многие функционализированные карбонильные соединения получены с использованием реакций кросс-сочетания.

Диссертантом впервые разработана новая 2-(неопентилсульфинил)анилидная направляющая группа для активации C-H связей. С использованием этой направляющей группы разработано Pd-катализируемое орто-бисацетоксилирование производных арилуксусных кислот. Более того 2-(неопентилсульфинил)анилидная направляющая группа была использована для алкенилирования с использованием циклопропанолов в качестве функционализирующих агентов. С использованием разработанных методов осуществлён синтез новых производных стероидов с модифицированной боковой цепью и показана цитотоксичность в отношении клеток MCF-7 и 22Rv1.

Диссертант использовал современные физико-химические методы для изучения строения веществ, которые подтверждают достоверность сделанных выводов в работе. Некоторые результаты работы опубликованы в рецензируемых журналах очень высокого уровня, что подтверждает высокий уровень исследований проведенных Борисевич Марией.

Считаю, что диссертационная работа Борисевич Марии Валерьевны соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Проф. асс. Андрей Антончик

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Борисевич Марии Валерьевны «Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксциклопропанов в синтезе стероидов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа М.В. Борисевич посвящена разработке методов тонкого органического синтеза, главным образом стереоселективных превращений с участием циклопропанолов. Соискателем разработан метод диастереоселективного синтеза циклопропанолов путём реакции Кулинковича с алкенами, содержащими стереоцентр в аллильном положении, а также найдены условия для вовлечения гидроксциклопропановых соединений в разнообразные реакции раскрытия цикла в мягких условиях без потери стереохимической чистоты образующихся кетонов. Последнее обстоятельство особенно важно, так как обеспечивает возможность использования энантиомерно чистых хиральных циклопропанолов в стереоселективном органическом синтезе, что успешно продемонстрировано соискателем на примере синтеза биологически активных стероидов. Так же следует отметить активное использование соискателем в её работе современных концепций органического синтеза, таких как C–H активация и электрохимический синтез.

Результаты диссертации были представлены в 4 научных статьях, опубликованных в авторитетных международных журналах по органической химии, таких как *European Journal of Organic Chemistry*, *Chemical Communications*, *Synlett*, а также в специализированном журнале *Steroids*. Мне очень хорошо знакомы работы как соискателя, так и её научного руководителя, так что достоверность, важность и обоснованность полученных результатов не вызывает сомнений. В частности, мягкий метод изомеризации циклопропанолов в кетоны под действием метилата магния является важным достижением и успешно применялся и в нашей лаборатории. Публикации в полной мере отображают содержание автореферата, который хорошо написан и к которому нет замечаний по существу.

Хочу отметить, что 2018-2019 гг. М.В. Борисевич проходила 10-месячную стажировку в Таллинском Техническом Университете, в ходе которой зарекомендовала себя как квалифицированный специалист, талантливый экспериментатор и продуктивный исследователь, способный получать важные научные результаты за короткий срок. По результатам работы М.В. Борисевич было опубликовано две статьи в журналах *Organic Letters* и *Synthesis*, по тематике, схожей с темой её диссертационного исследования. Хотя на стр. 6 автореферата автором указано, что асимметрический вариант реакции Кулинковича развит недостаточно, именно при активном участии Марии Валерьевны был разработан вариант, который позволяет синтезировать циклопропанолы с почти 90%-ным энантиомерным избытком, а также первый асимметрический вариант реакции Кулинковича с обменом олефинового лиганда.

Учитывая высокую научную квалификацию автора, а также актуальность, значимость и новизну полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, а соискатель Борисевич Мария Валерьевна без сомнения заслуживает присуждения ей искомой учёной степени.

Дмитрий Кананович, к. х. н.,
старший научный сотрудник
отделения химии и биотехнологии
Таллиннского Технического Университета (TalTech).
E-mail: dzmitry.kananovich@taltech.ee



19 июня 2023 г.



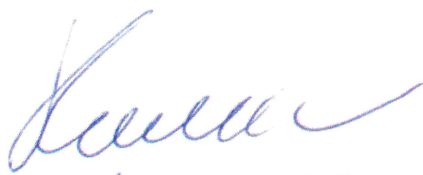
Отзыв на автореферат диссертации Борисевич Марии Валерьевны «Диастереоселективное циклопропанирование и реакции гидроксициклопропанов в синтезе стероидов»

Работа Марии Валерьевны посвящена разработке новых диастереоселективных и региоселективных превращений циклопропанолов и применению циклопропанольной методологии в конструировании и модификации боковых цепей стероидов. Примечательно, что Мария Валерьевна сумела не только разработать превращения, обладающие новизной и оригинальностью с точки зрения химика органика, но и выйти с помощью них на неописанные в литературе соединения с подтвержденной биологической активностью.

Исследование выглядит весьма современным. В глаза бросается множество пересечений с бурно развивающимися областями химии. Это C–N активация, электрохимия в применении к органическим соединениям, фотокатализ. Однако для химика синтетика всегда будут интересны простые и легко масштабируемые результаты. В этом плане я бы хотел отметить раскрытие замещенных циклопропанолов в альфа-метилкетоны без рацемизации стереоцентра в альфа-положении под действием метилата магния в гексане – решение задачи, долгое время казавшейся нерешаемой!

Поздравляю Марию Валерьевну и её руководителя с этой красивой и современной диссертацией. Не сомневаюсь, что она заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности «Органическая химия».

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


21.06.2023

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

Институт биоорганической
химии НАН Беларуси
21 06 2023
№ 758



OR EXCELLENCE IN RESEARCH

Politechnika Wrocławska

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