

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Козловой Ольги Викторовны «Распрацоўка метадаў пабудовы структурных элементаў свінгаэістэролу А», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

1. Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите.

Диссертация Козловой О.В., представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, соответствует отрасли наук – химия и специальности 02.00.03 – органическая химия. Экспериментальные и теоретические материалы диссертации соответствуют следующим пунктам Паспорта специальности (раздел III): 1. Установление структуры, изучение строения и свойств органических соединений с использованием химических и физико-химических методов исследования. 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, рациональные и практические подходы к получению органических соединений различных классов.

2. Актуальность темы диссертации.

Диссертация Козловой О.В. посвящена разработке методов построения структурных элементов цитотоксического стероида свингоэистерола А, обладающего уникальным 6/6/5/7-тетрациклическим углеродным скелетом. Данная работа является частью более масштабного исследования, конечной целью которого является полный синтез свингоэистерола А.

Полный синтез в настоящее время представляет больше академическое, нежели практическое значение. Однако, методы и подходы, разработанные в ходе работ, посвященных полному синтезу сложных природных соединений, зачастую находят применение в том числе и для решения практических задач.

Литературный обзор диссертационной работы соискателя, посвященный современным стратегиям полных синтезов стероидов, демонстрирует высокий интерес исследователей по всему миру к данной тематике. Кроме того, во вступительной части литературного обзора подробно обсуждены задачи, которые решаются с помощью полного синтеза.

Выбранный объект исследования содержит в своей структуре такие элементы, как кампестановая боковая цепь, конденсированная 6/6/5/7-тетрациклическая система и экзо-метиленовый фрагмент в цикле А.

Разработанные в исследовании Козловой О.В. методы построения данных элементов могут быть использованы в дальнейшем не только для полного синтеза свингоэстера А, но и других природных биологически активных соединений и их аналогов.

Диссертационная работа являлась частью плановых исследований лаборатории химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси, выполненных в рамках ГПНИ «Химические технологии и материалы» на 2016–2020 годы, п/п 2.2 «Биологически активные вещества», задание 2.19 № 20162297 «Новые биорегуляторы стероидной природы: синтез, структура, функция», ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» на 2021–2025 годы, п/п 2 «Химические основы процессов жизнедеятельности» (Биооргхимия), задание 2.3.3 № 20210654 «Стероидные гормоны и их аналоги с высоким потенциалом агрохимических и биомедицинских приложений»; проекта БРФФИ № Х17РМ-039 «Новые полигидроксилированные стероиды и их гормональные эффекты в регуляции метаморфоза насекомых и развития растений»; проекта БРФФИ № Х20М-036 «Стэрэаселектыўны сінтэз замешчаных дэкалінаў – ключавых інтэрмедыятаў у сінтэзе злучэнняў з супрацьпухліннымі ўласцівасцямі», гранта НАН Беларуси № 2021-27-171 «Полный синтез свингоэстеролов».

С учетом всего вышесказанного можно заключить, что тема диссертации является актуальной и соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг. (раздел 2 «Химический синтез и продукты, а также приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг. (раздел 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», пункт 13 «Тонкий химический синтез».

3. Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту.

После анализа основных научных результатов диссертационного исследования можно заключить, что они несомненно являются новыми, а их содержание в полной мере отражено в выносимых на защиту положениях:

1. Впервые показано, что стероидные Δ^{20} -алкены диастереоселективно взаимодействуют со сложными эфирами по реакции Кулинковича с лигандным обменом, давая продукты с новым хиральным центром в C_{20} -положении, что позволило осуществить новый синтез фитостероида – 6-деоксокатастерона на основе коммерчески доступного ацетата прегненолона.

2. С использованием изовалерьянового альдегида и нитроэтилена в качестве исходных соединений разработан новый метод

энантиоселективного синтеза (*S*)-1-((2,3-диметилбутил)сульфанил)-5-фенил-1*H*-тетразола, взаимодействие которого со стероидным C₂₂-альдегидом по реакции Жулиа-Кочински с последующей кислотной изомеризацией позволило впервые получить природное соединение - (*Z*)-22-дегидрокампестерол синтетическим путём.

3. Разработана новая методика проведения внутримолекулярной альдольной конденсации 1,6-, 1,7-дикетонов под действием заранее полученного Mg(OMe)₂, которая позволяет получать 6/6/5- и 6/6/6-трициклические соединения, являющиеся удобными интермедиатами в синтезе свингоэстера А и родственных ему соединений.

4. С использованием в качестве исходного соединения дикетона Виланда-Мишера разработан новый подход к синтезу 6/6/5/7-тетрациклической структуры свингоэстера А с *цис*-А/В сочленением, ключевыми стадиями которого являются стереоселективное присоединение реагентов Гриньяра к α,β -ненасыщенным декалонам, реакция метатезиса (конвергентная сборка молекулы) с последующей внутримолекулярной альдольной конденсацией (формирование цикла С), перегруппировка Кляйзена / декарбонилирование (построение C₁₃-четвертичного стереоцентра), внутримолекулярная еновая реакция, катализируемая Me₂AlCl (формирование цикла D).

5. С использованием C₄-замещённого дикетона Хаяша-Перриша и 5-бромпентановой кислоты в качестве исходных соединений разработан новый метод энантиоселективного синтеза 6/6/5-трициклического интермедиата, который имеет ABC-фрагмент структуры свингоэстера А и характеризуется наличием C₂-цепи, пригодной для формирования экзо-метиленовой группы.

4. Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность полученных результатов определяется совокупностью современных физико-химических методов исследования (ЯМР-спектроскопия (1H, 13C, 2D ЯМР), ИК-спектрометрия, масс-спектрометрия, масс-спектрометрия высокого разрешения, поляриметрия), использованных для доказательства структуры полученных соединений. Выводы и рекомендации, представленные в работе, аргументированы, обоснованы и базируются на фактическом содержании работы.

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

Научная значимость данной работы несомненна. Соискателем были разработаны 2 подхода к формированию кампестановой боковой цепи, один из которых включал в себя использование реакции Кулинковича с лигандным обменом, а второй – реакцию Жулиа-Кочински. Разработана новая методика внутримолекулярной альдольной конденсации с применением $Mg(OMe)_2$. Исходя из дикетона Виланда-Мишера разработан подход к формированию 6/6/5/7-тетрациклической структуры свингоэстера А, а исходя из дикетона Хаяша-Перриша осуществлен синтез 6/6/5-трицикла, который содержит C_2 -цепь, которая может быть использована для получения экзо-метиленовой группы. Разработанные методы характеризуются высокой энантио- или диастереоселективностью, что соответствует требованиям к современным методам органического синтеза. Описанные подходы могут в будущем позволить осуществить полный синтез свингоэстера А.

Описанные выше научные результаты диссертации представляют интерес и в практическом плане. Разработанные методы могут быть использованы для синтеза не только свингоэстера А, но и других стероидов, что и было показано диссертантом на примере 6-деоксакатастерона и (Z)-22-дегидрокампестерола.

Данная диссертация является хорошим примером работы по тонкому органическому синтезу. Выполнение таких исследований позволяет поддерживать высокий уровень органической химии в РБ и готовить высококвалифицированных ученых. Можно рекомендовать внедрение отдельных методик, разработанных в этом исследовании, в учебный процесс для студентов органической кафедры химического факультета БГУ.

6. Опубликованность результатов диссертации в научной печати.

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 статьи в международных рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 19 положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (2 авторских листа), а также 1 статья в сборнике материалов научной конференции и тезисы 11 докладов, что полностью соответствует требованиям ВАК для соискателей ученой степени кандидата наук.

7. Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК.

Диссертационная работа и автореферат написаны на белорусском языке и оформлены согласно требованиям ВАК.

Работа изложена на 135 страницах, содержит 20 рисунков, 55 схем и 1 таблицу. Список использованных источников содержит 133 ссылки на цитируемую литературу и 16 публикаций соискателя.

Диссертация скомпонована традиционно и состоит из списка условных обозначений, введения, общей характеристики работы, трех глав, заключения и списка использованных источников.

В литературном обзоре соискатель рассмотрел современные полные синтезы различных стероидов (в том числе и опубликованный в 2020 году частичный синтез свингоэстера А). Выбранная тематика полностью соответствует направлению работы диссертанта. Каждая схема рассмотрена подробно с приведением ссылок на методы, которые использовались в синтезах. Читать литературный обзор было интересно.

Обсуждение собственных результатов изложено логично и последовательно. Структура изложения, которая включает приведение в начале каждой части планируемой стратегии, и далее хода реализации данной стратегии, а также доказательств полученных результатов (например, NOESY и НМВС спектров для подтверждения пространственного строения соединений), позволяет проследить весь ход исследования.

Экспериментальная часть оформлена аккуратно, с подробным описанием использованных методик синтезов и полными спектральными характеристиками полученных соединений.

Список литературы строго соответствует требованиям ГОСТ.

8. Замечания по диссертации.

Существенные замечания по диссертации отсутствуют. Приведенные ниже замечания касаются исключительно оформления и никак не влияют на общую положительную оценку работы.

Замечания:

1. Отсутствует единый стиль написания иностранных фамилий ученых (приводятся то на русском, то латиницей).
2. Стр. 24, схема 1.15, соединение 91 – вместо R должно быть Me.
3. На ряде схем в условиях реакций не указаны растворители (например, схема 2.5). Там же следовало бы указать условия реакции как «1)... 2)...».
4. По тексту встречается незначительное количество слов, которые являются русскими, но не белорусскими (например, «пабудзили»).
5. Лишние пробелы в написании диапазонов соединений (ст. 48, ст. 57). Кроме того, в одних местах номера соединений приведены в скобках, в других – без.

9. Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.

Научная квалификация Козловой О.В. безусловно соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к соискателям

ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия. Это подтверждается личным вкладом соискателя в представленную работу, который заключается в выполнении экспериментальной части исследования, разработке методик синтеза соединений, установлении их структуры, анализе литературных данных.

Кроме того, оппоненту довелось быть членом комиссии по приему кандидатского экзамена по органической химии у соискателя. Козлова О.В. тогда продемонстрировала высокий уровень как владения предметом в рамках программы, так и знание современных методов и тенденций, имеющих отношение к ее работе.

С учетом вышесказанного можно заключить, что автор диссертации является квалифицированным химиком-органиком, обладающим необходимыми знаниями и навыками для самостоятельного ведения научной работы.

10. Заключение.

Диссертационная работа Козловой Ольги Викторовны представляет собой законченное исследование, которое по объему, актуальности, научной новизне и практической значимости в полной мере удовлетворяет требованиям «Положения о присуждении научных степеней и присвоении научных званий в Республике Беларусь». Считаю, что Козлова Ольга Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия за новые научно-обоснованные результаты, включающие:

– Метод построения боковой цепи стероидов с использованием реакции Кулинковича с лигандным обменом между стероидными Δ^{20} -алкенами и сложными эфирами, которая протекает диастереоселективно и приводит к образованию циклопропанолов с “природной” конфигурацией C_{20} -стереоцентра.

– Метод энантиоселективного синтеза нового (S)-1-((2,3-диметилбутил)сульфонил)-5-фенил-1*H*-тетразола из нитроэтилена и изовалерианового альдегида, использование которого на ключевой стадии в реакции Жулия-Кочински в конечном итоге позволило получить стероиды кампестанового ряда.

– Способ проведения внутримолекулярной альдольной конденсации 1,6-, 1,7-дикетонов под действием заранее полученного $Mg(OMe)_2$, которая позволяет получать 6/6/5- и 6/6/6-трициклические соединения, являющиеся удобными интермедиатами в синтезе свингоэстерола А и родственных ему соединений.

– Новый метод синтеза 6/6/5/7-тетрациклического скелета свингоэстера А с цис-А/В сочленением из коммерчески доступного дикетона Виланда-Мишера.

– Новый метод энантиоселективного синтеза 6/6/5-трицикла с заместителем, который содержит C₂-цепь, которая может быть использована для получения экзо-метиленовой группы свингоэстера А.

Что в совокупности вносит существенный вклад в развитие методов тонкого органического синтеза и, в частности, химию стероидов.

Официальный оппонент

кандидат химических наук, доцент,

заведующий лабораторией

химии простагландинов ИБОХ НАН Беларуси

Ю.А. Пивень

