

ОТЗЫВ

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

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

Диссертационная работа Козловой Ольги Викторовны посвящена разработке оригинальных методов синтеза из простых и доступных соединений стероидов с 6/6/5/7-тетрациклическим углеродным остовом, включая биологически активный свингоэйстерол А, что открывает доступ к получению различных аналогов, других практически значимых веществ с целью последующего изучения их биологической активности и установления связи между активностью и структурой.

Эксперименты, проведенные соискателем, выполнены на высоком уровне с использованием различных подходов к органическому синтезу, современного оборудования. Для доказательства строения полученных соединений автор квалифицировано и умело использовал современные физико-химические методы исследований (ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрию и т.д.). Трактовка обнаруженных закономерностей протекания реакций проводилась в соответствии с общепринятыми представлениями о механизмах органических реакций и данными современных научных публикаций.

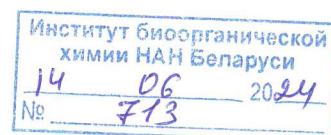
На основании анализа содержания диссертационной работы, автореферата, опубликованных результатов, направлений научных тематик и программ, в рамках которых соискателем выполнялись научные исследования, считаю, что работа Козловой О.В. полностью соответствует заявленной отрасли «химические науки» и паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия.

Актуальность темы диссертации

Актуальность диссертационной работы Козловой О.В. не вызывает сомнений. Она представляет собой завершенное научное исследование, выполненное в актуальной области современной органической химии, связанной с разработкой оригинальных методов получения стероидов с 6/6/5/7-тетрациклическим ядром (свингоэйстерол А и его аналоги), кампестановых стероидов, обладающих высоким потенциалом биологической активности и перспективных для создания новых медицинских препаратов, что, несомненно, относится к одному из приоритетных направлений развития органической химии.

Следует отметить, что до настоящего момента отсутствуют сведения о универсальных методах синтеза стероидов, содержащих 6/6/6/5-тетрациклический фрагмент. Это же касается и свингоэйстерола А, для которого был описан только метод получения из эргостерола. Вместе с тем полный синтез данного соединения и его аналогов является насущной задачей и представляет несомненный научный и практический интерес.

Цель диссертационной работы Козловой О.В. заключается в разработке методов получения свингоэйстерола А, его структурных элементов, а также других аналогичных соединений и кампестановых стероидов, обладающих высоким потенциалом биологической активности.



Выбор объектов исследований и поставленная цель свидетельствуют об актуальности темы диссертации. Проведенные исследования соответствуют перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь, являются частью плановых исследований лаборатории химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси и выполнялась 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».

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Результаты диссертационной работы, на основании которых сформулированы положения, выносимые на защиту, получены впервые и опубликованы автором в профильных рейтинговых журналах. Анализ положений, выносимых на защиту, и основных научных результатов Козловой О.В. свидетельствует об их новизне. К наиболее значимым в научном плане результатам относятся следующие:

– новый энантиоселективный метод синтеза (*S*)-1-((2,3-диметилбутил)-сульфанил)-5-фенил-1*H*-тетразола и далее (*Z*)-22-дегидрокампестерола;

– оригинальный метод получения 6-деоксокатастерона из прегненолон ацетата, основанный на диастереоселективном протекании реакции Кулинковича между сложными эфирами и стероидными Δ^{20} -алкенами. Взаимодействие сложных эфиров со стероидными Δ^{20} -алкенами сопровождается образованием продуктов, имеющих аналогичную природным молекулам конфигурацию C_{20} -стереоцентра.

– целенаправленный поэтапный синтез соединений с аналогичной свингоэстеролу А 6/6/5/7-системой колец, используя для замыкания колец С и D альдольную и еновую реакции коммерчески доступный дикетон Виланда-Мишера, а также перегруппировку Кляйзена для формирования четвертичного C_{13} -стереоцентра;

целенаправленный поэтапный синтез соединений с аналогичной свингоэстеролу А 6/6/5/7-системой колец, начиная с коммерчески доступного дикетона Виланда-Мишера и используя альдольную и еновую реакции для создания колец С и D, а также перегруппировку Кляйзена для формирования четвертичного C_{13} -стереоцентра;

– энантиоселективный синтез соединений, содержащих 6/6/5-трициклическое ядро, соответствующее ABC-фрагменту молекулы свингоэстерола А и имеющее заместитель в C_2 -положении, который может быть преобразован в экзо-метиленовую группу.

Новизна полученных в диссертации результатов, а также научных положений, выносимых на защиту, очевидна.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов, а также обоснованность выводов и рекомендаций, представленных в диссертационной работе Козловой О.В., не вызывает сомнений. Изложенный материал базируется на анализе большого числа экспериментальных данных, полученных с помощью современных методов органического синтеза (органокатализ, реакции с участием металлоорганических реагентов, фотохимические превращения и т.д.), а также различных физико-химических методов анализа (ЯМР- и ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, поляриметрия). Для доказательства конфигурации стереоцентров, сформированных с помощью энантиоселективных реакций, соискателем были использованы метод перевода исследуемых соединений в соответствующие эфиры Мошера с последующим анализом их ^1H ЯМР-спектров. Для установления же стереохимии стереоцентров, сформированных диастереоселективно, выполнялся анализ 2D спектров NOESY. Экспериментальная часть показывает, что автор владеет современными методами тонкого органического синтеза и физико-химических методов выделения и очистки веществ. Выводы сформулированы корректно, являются достоверными, основываются на корректном использовании большого объема полученных собственных экспериментальных данных, сведений из литературных источников и четко аргументированы.

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

Научная значимость результатов, полученных соискателем, не вызывает сомнений. Диссертационная работа посвящена разработке методов получения различных структурных блоков свингоэстера А, включая боковой фрагмент данного стероида. В результате проведенных исследований, используя реакцию Кулинковича, был найден принципиально новый подход формирования стероидной боковой цепи. Был разработан метод получения кампестановых стероидов из доступных стероидных C_{22} -альдегидов и хирального C_{23} - C_{28} блока. Эти соединения также были синтезированы с высокой энантиомерной чистотой из простых исходных веществ. Значимыми являются и полученные результаты по формированию 6/6/5/7-тетрациклического остова свингоэстера А. Разработанные подходы базируются на энантио- и диастереоселективных реакциях и могут быть использованы другими исследователями при планировании стратегии синтеза хиральных полициклических соединений.

В целом, в процессе проведенных Козловой О.В. исследований была синтезирована большая серия новых труднодоступных веществ, использован широкий арсенал различных экспериментальных подходов и установлены особенности протекания реализованных превращений, что придает диссертационной работе высокую научную значимость.

Практическая, экономическая и социальная значимость работы определяется, прежде всего, высоким потенциалом биологической активности синтезированных соединений и разработанными оригинальными, эффективными подходами их получения.

Предлагаемая соискателем стратегия построения стероидного бокового фрагмента, основанная на реакции Кулинковича с лигандным обменом, может быть использована как в частичном, так и полном синтезе стероидов и терпенов с

“природной” конфигурацией C_{20} -стереоцентра, начиная с коммерчески доступных стероидов прегнанового ряда.

Кроме этого, разработанный соискателем оригинальный подход получения соединений, содержащих 6/6/5/7-тетрациклическое ядро, открывает доступ к получению различных аналогов свингоэстера А с целью последующего изучения их биологической активности и установления связи между активностью и структурой.

Предложенный диссертантом метод энантиоселективного синтеза функционализированных транс-декалинов может быть заложен в основу полного синтеза природного биологически активного терпена, основу которого составляет транс-сопряженный 6/6-бициклический фрагмент.

Рекомендации по использованию результатов работы.

Данные, полученные диссертантом, могут найти применение в научных учреждениях, занимающихся органическим синтезом и исследованиями биологически активных соединений, в частности, в Институте химии новых материалов НАН Беларуси, Белорусском государственном университете, Белорусском технологическом университете, Институте органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Институте физиологии НАН Беларуси. Научные результаты соискателя также могут быть внедрены в научный и учебный процессы, проводимые на кафедрах органической химии в учреждениях образования.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования Козловой О.В. опубликованы в 16 печатных работах, среди которых 4 статьи в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» (общий объем 2 авторских листа), 1 статья в сборнике материалов научной конференции и тезисы 11 докладов. Публикации результатов диссертационной работы удовлетворяет требованиям ВАК, в статьях раскрыты основные положения и выводы, изложенные в диссертации.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация и автореферат Козловой О.В. оформлены в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь.

Диссертационная работа состоит из содержания, перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, трех глав основной части, заключения и списка использованных источников. Работа изложена на 135 страницах, включает 20 рисунков, 55 схем и 1 таблицу. Список использованных источников содержит 133 ссылки на цитируемую литературу и 16 публикаций соискателя.

Обзор литературы посвящен современным подходам, используемым для получения стероидов. Также в первой главе приводятся литературные данные по синтезу свингоэстера А из коммерчески доступного эргостерола. Выбранная тематика обзора находится в соответствии с направлением исследований соискателя.

Во второй главе представлены полученные диссертантом результаты по разработке методов синтеза структурных фрагментов свингоэстера А.

Обсуждение проведено лаконично, корректно и аргументировано, сопровождается схемами превращений, рисунками и таблицами, необходимыми ссылками на литературные источники и собственные публикации соискателя.

В экспериментальной части приводится описание методов синтеза, спектральные данные и физико-химические характеристики полученных соискателем соединений.

Основные научные результаты диссертации и рекомендации по их применению представлены в заключении. Библиографический список, а также собственные публикации соискателя оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ. Оформление диссертационной работы и автореферата соответствует требованиям ВАК Беларуси.

Замечания по диссертации

Как уже отмечалось выше, диссертация хорошо оформлена, практически не содержит опечаток и написана современным научным языком. Однако по содержанию и изложению работы имеется ряд замечаний.

1. В положении вынесенном на защиту указывается о применении формирования С-20 стероидного центра по реакции Кулинковича с лигандным обменом между сложным и стероидным Δ^{20} -алкеном в синтезе фитостероида 6-деоксокастостерона с указанием формулы **15** на стр. 49. Однако приведенная формула не соответствует структуре 6-деоксокастостерона, содержащего 2 α , 3 α -диольные группы в цикле А и гидроксильную группу в боковой цепи при С-23. Приведенная формула **15** является структурным аналогом 3-эпи-6-деоксокастостерона (3-Epi-6-deoksokastosteron).

2. При обсуждении выбранной стратегии формирования боковой цепи желательно было бы обосновать предпочтение лигандного обмена между стероидным Δ^{20} -алкеном и хиральным сложным эфиром, а не на оборот – стероидным сложным эфиром и хиральным алкеном.

3. Недостаточно корректно приведена ссылка на работу 119, в которой подробно описан синтез 3- β -гидроксиpregна-5,20-диена и предложена методика его региоселективного получения из pregненалон ацетата, использованная в настоящей работе. В диссертационной работе ссылка приведена только в экспериментальной части на соответствие спектральных данных целевого продукта (3- β -гидроксиpregна-5,20-диена).

Следует отметить, что в отличие от оригинальной работы диссертантом для восстановления pregненалон ацетата используется 5,5-кратный мольный (т.е. 22-кратный эквивалентный избыток боргидрида натрия в метаноле). Возникает вопрос о целесообразности использования такого избытка реагента и об устойчивости сложноэфирной группы в сильно щелочной среде.

4. Изложение диссертации на белорусском языке является несомненным достижением соискателя, иллюстрирующим уровень развития органической химии в Республике Беларусь. Вместе с тем следует отметить некоторую неоднозначность, которая возникает при адаптации химической терминологии к белорусской грамматике, когда, например, суффикс «оксо» меняется на «окса» или «азо» на «аза». В химической номенклатуре этим суффиксам соответствуют разные функциональные группы. Для устранения подобной неоднозначности, может быть, было бы разумно дополнить приведенные названия некоторых соединений их английскими наименованиями.

Указанные замечания не касаются сущности работы, носят характер рекомендаций и не меняют общую положительную оценку диссертационной работы, которая является завершённым исследованием, выполненным в актуальной области на высоком научном уровне. По объёму выполненных исследований, достоверности, научной и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов работа и квалификация ее автора – Козлова Ольга Викторовна соответствует ученой степени кандидата химических наук.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертационная работа Козловой О.В. является законченной научно-исследовательской работой, посвященной разработке оригинальных методов синтеза из простых и доступных соединений стероидов с 6/6/5/7-тетрациклическим углеродным остовом, включая биологически активный свингоэистерол А.

Соискатель принимала непосредственное участие в формулировании задач исследования, проведении анализа научной и патентной литературы по теме диссертационной работы, в выполнении эксперимента, анализе и интерпретации полученных результатов, в подготовке публикаций и представлении результатов исследований на конференциях. Содержание диссертации, характер поставленных задач, уровень обсуждения, научная и практическая значимость полученных результатов, а также стиль их изложения позволяют сделать вывод о том, что научная квалификация автора – Козлова О.В. – соответствует ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заключение

Диссертационная работа Козловой Ольги Викторовны «Распрацоўка метадаў пабудовы структурных элементаў свінгаэістэролу А» представляет собой законченное научное исследование, которое по научной новизне, актуальности и практической значимости результатов соответствует требованиям, предъявляемых ВАК Республики Беларусь к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук согласно «Положению о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь».

Считаю, что Козлова Ольга Викторовна заслуживает ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия в соответствии с требованиями пп. 19 и 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» за совокупность новых научно обоснованных теоретических и экспериментальных результатов, **включающих:**

- основанный на реакции Кулинковича диастереоселективный метод формирования C_{20} -стереоцентра стероидов и последующее его применение в синтезе фитостероида 6-деоксокатастерона;
- энантиоселективный синтез (*S*)-1-((2,3-диметилбутил)-сульфонил)-5-фенил-1*H*-тетразола из нитроэтилена и изовалерьянового альдегида и дальнейшее его использование для получения (*Z*)-22-дегидрокампестерола с помощью последовательности реакций Джулия-Кочинского / кислотной изомеризации;
- целенаправленный поэтапный синтез соединений с аналогичной свингоэистеролу А 6/6/5/7-системой колец, используя для формирования

циклических С и D фрагментов коммерчески доступный дикетон Виланда-Мишера, а также перегруппировку Кляйзена для образования четвертичного C₁₃-стереоцентра;

– энантиоселективный синтез соединений, содержащих транс-АВ-декалиновый фрагмент с заместителем в С₄-положении, который может быть переведен в экзо-метиленовый фрагмент, используя последовательно фотохимическое декарбоксилирование/окисление, и их применение для получения продуктов с 6/6/5-трициклическим ядром, соответствующим АВС-фрагменту свингоэстера А,

что в совокупности вносит значительный вклад в развитие органической химии, включая методы стереоселективного синтеза, химию малых циклов и химию стероидов, имеет важное значение для разработки новых биологически активных веществ с широким спектром практического использования.

Официальный оппонент
профессор кафедры органической химии
УО «Белорусский государственный
технологический университет»,
доктор химических наук, профессор



В.С. Безбородов

