

ОТЗЫВ

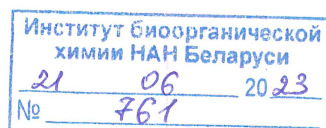
официального оппонента на диссертационную работу
Минеевой Ирины Владимировны «2-Замещенные функционализированные
аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов»,
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по
специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Минеевой И.В. посвящена разработке новых синтетических методологий применения 2-замещенных функционализированных аллилбромидов для синтеза ряда биоактивных природных соединений и их фрагментов, таких как тиазоло[3,2-а]пиримидинов, обладающих уникальной комбинацией фармакофорных фрагментов циклопропанола, бензо[f]кумарина, тиазола и пиримидина, ряда феромонов насекомых, фрагментов биологически значимых амфидинолидов, лаулималидов, серии перспективных строительных блоков для получения природных соединений на основе реакций асимметрического аллилирования.

Диссертационная работа выполнялась в рамках тематики научных исследований, проводимых на кафедре органической химии БГУ и НИЛЭОС. Тематика диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг. (Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. № 190. Пункт 2. Химический синтез и продукты) и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156. Пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства, подпункты: тонкий химический синтез, фармацевтические субстанции, диагностические препараты и системы, лекарственные средства и иммуномодуляторы).

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

Диссертация посвящена разработке новых методов органического синтеза, направленных на применение 2-замещенных аллилбромидов как электрофильных и нуклеофильных реагентов для синтеза новых гетероциклических соединений и различных биоактивных природных молекул, что полностью соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия и области «химические науки», формулой которой является структура, направленный синтез и реакционная способность органических соединений, являющихся по своему строению соединениями углерода. Области исследования паспорта специальности:



1. Установление структуры, изучение строения и свойств органических соединений с использованием химических, физико-химических и физических методов исследования и теоретических расчетов.

2. Изучение реакционной способности и механизмов реакций органических соединений.

3. Теоретическое и экспериментальное исследование зависимостей между строением и свойствами органических соединений.

Актуальность темы диссертации.

Диссертационная работа Минеевой И.В. является логическим продолжением исследований на кафедре органической химии Белорусского государственного университета по синтезу природных и биологически активных соединений различных классов на основе реакций 2-замещенных аллилбромидов. Высокий синтетический потенциал 2-замещенных функционализированных аллилбромидов отражается в их широком применении в синтезе гетероциклических соединений вследствие возможности реализации трансформации как при участии атома брома в реакциях с нуклеофильными и электрофильными реагентами, так и двойной связи, а также других присутствующих функциональных групп и реакционных центров. 2-Замещенные аллилбромиды взаимодействуют с различными нуклеофилами, что приводит к образованию связей С-С, С-гетероатом, и в результате осуществлен синтез широкого спектра синтетически полезных продуктов, дальнейшие превращения которых могут быть основаны на реакциях окисления и восстановления двойных С-С связей, удаления защитных групп и последующих модификациях спиртовых, тиольных, карбонильных и других функциональностей. 2-Замещенные аллилбромиды с различными функционализированными группами в качестве электрофилов весьма активны в реакциях сочетания с металлорганическими реагентами, могут также вступать в реакции, протекающие как по механизму S_N2 , так и по S_N2' (с аллильной перегруппировкой).

Применение 2-замещенных аллилбромидов широко изучено для получения биологически активных соединений.

Реакции нуклеофильного замещения при участии О-нуклеофилов, например, функционализированных фенолов и 2-замещенных аллилбромидов приводят к простым эфирам, которые являются ценными интермедиатами для получения биоактивных молекул, или сами обладают перспективными фармакологическими свойствами. Трансформации аллилбромидов с оксимами как О-нуклеофилами приводят к серии ценных гетероциклических соединений, проявивших противоопухолевую активность в клеточных линиях MDA-MB-231, PC-3, A-549, MRC-5, а также аналогов кардиозащитного агента BRX-235 (ироксанадина), не АТФ зависимого МК2 ингибитора для лечения воспалительных процессов и артрита.

Синтез фосфонатных производных стероидов, обладающих противоопухолевой активностью в отношении раковых клеток T47D (рак молочной железы), SNB-19 (глиобластома), C-32 (меланома), сравнимую с цисплатином, был осуществлен на основе реакции Арбузова – Р-нуклеофила (триалкил фосфита) и беттулина с аллилбромидными фрагментом. Модификация последнего с S-нуклеофилами приводила к сульфидам и сульфоксидам стероидов, которые проявили высокую противовоспалительную активность, сравнимую с диклофенаком натрия.

Новые биологически значимые производные сахаров и известные производные сиаловых кислот получены через диастереоселективное аллилирование аллилбромидом в присутствии индия в воде (реакция Барбье). Метод синтеза (+)-3-деокси-*D*-глицеро-*D*-галактононулозоновой кислоты (KDN) как представителя сиаловых кислот, которая может выступать строительным блоком для липолипидов и гликанов, разработан путем диастереоселективного аллилирования *D*-(+)-маннозы. Сиаловая кислота и ее новые 1,2,3,4-тетразольные производные были синтезированы на основе аллилирования 2-замещенным аллилбромидом блокированного производного арабинозы с образованием диастереомерной смеси спиртов на одной из ключевых стадий построения углеродного скелета целевых молекул.

В литературе описано аллилирование 2-замещенными аллилбромидами по Барбье альдегидов разных структурных типов, в частности, алифатических и ароматических альдегидов, α -гидроксизамещенных альдегидов, β -гидроксизамещенных альдегидов, α -аминозамещенных альдегидов, α,β -дигидроксизамещенных альдегидов с последующим применением продуктов в направленном синтезе. Для реализации этой реакции используют металлы с низким восстановительным и первым потенциалом ионизации, такие как магний, цинк, индий, олово и сопутствующие мягкие условия реакции, что часто исключает необходимость использования защитных групп для активных реакционных центров.

Синтезированные аллилметаллические реагенты на основе аллилбромидов могут выступить в роли эффективного источника нуклеофильных частиц в энантиоселективных и диастереоселективных превращениях. 1,3-Дикарбонильные соединения используются как перспективные и удобные строительные блоки для получения самых разнообразных гетероциклических соединений, являющихся ключевыми фрагментами широко применяемых для получения лекарственных препаратов. Яркими примерами разработанных препаратов, содержащих пиразольное ядро, являются целекоксиб, лоназолак, римонабант, а изоксазольный цикл присутствует, например, в лефлуномиде и валдекоксибе.

Аллилирование аллилбромидом гераниала было использовано в синтезе спироциклического природного терпена (-)-форбакетала А, обладающего противоопухолевым и противовоспалительным действием. Сходная методология

была использована в синтезе бриостатина и C²⁹-C⁵¹-фрагмента цитотоксического спонгистатина.

Изученные различные реакции аллилирования, описанные в научной литературе, используются, как правило, для решения частных задач по созданию фрагментов с определенным набором функциональных групп для дальнейшего встраивания в целевую молекулу. Применение синтетических методологий построения определенных структурных фрагментов на основе реакций аллилирования разного типа с последующими регио- и стереоселективными модификациями полученных гомоаллиловых спиртов исследовано крайне мало.

Кроме того, следует отметить, что получение новых 2-замещенных аллилбромидов с различными функциональными группами и металлорганических реагентов на их основе, а также дальнейшее использование полученных реагентов в направленном синтезе поликетидов, изопреноидов, гетероциклических соединений и других биологически активных молекул и их ключевых фрагментов представляют научный и практический интерес. Создание новых синтетических методологий применения производных 2-замещенных аллилбромидов составляет важную, актуальную и практически значимую задачу.

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту. Все положения, выносимые на защиту, отражают новизну и особенности проведенных обширных исследований. Важнейшие из них заключаются в следующем:

- разработаны новые селективные способы 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-, O-нуклеофилами;

- разработаны мультикомпонентные реакции Ганча и Биджинелли с применением нового эффективного катализатора на основе гексагидрата хлорида европия (III) и участием алифатических и β-гидроксициклопропановых альдегидов, и осуществлен синтез новых 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тионов из 1,3-дикарбонильных соединений и тиомочевины;

- реализованы новые эффективные схемы синтеза (-)-(R)-массойя-лактона, (R)-δ-декалктона, (+)-(S)-7,8-дигидрокаваина, феромонов клопа-щитника *Cantao Parentum*, мучного хрущака *Tenebrio molitor* L., гигантской белой бабочки-данаиды *Idea leuconoe*, западного шершня *Vespa Orientalis*, тростниковоцветной лишайницы *Miltochrista calamina*, фрагментов амфидинолидов, лаулималидов и ряда синтетических строительных блоков к природным соединениям, основанные на превращении продуктов реакций асимметрического аллилирования альдегидов аллилстаннанами, полученными из 2-замещенных аллилбромидов;

– проведена оценка биологических свойств, потенциальной противоопухолевой, антибактериальной и антивирусной активности новых синтезированных гетероциклических соединений методами компьютерного *in silico* моделирования с потенциальными мишенями – протеинкиназами раковых клеток, цитохромами P450 человека и микобактериями, и выявлены соединения, активно влияющие на рост культур *Yarrowia lipolytica*, *Saccharomyces cerevisiae* и *Bacillus subtilis*.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В процессе выполнения работы для установления структуры веществ, энантио- и диастереоселективности реакций применялись методы ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР, поляриметрии, масс-спектрометрии, элементного анализа; метод молекулярного докинга для *in silico* анализа биологических свойств синтезированных соединений. Применялись также стандартные методы выделения и очистки, такие как кристаллизация, перегонка, колоночная и тонкослойная хроматография на силикагеле или окиси алюминия. Приведенные в диссертационной работе данные являются достаточно полными для большинства соединений и могут служить убедительным свидетельством правильности приписания структуры полученных соединений. Все основные выводы и результаты диссертации не вызывают сомнения.

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

Научная значимость заключается в том, что:

– разработаны новые селективные способы 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-, O-нуклеофилами;

– разработан новый высокоселективный метод получения алкенов с тризамещенной двойной связью для направленного синтеза природных соединений, заключающийся в действии N-метилморфолин N-оксида в ДМФА при нагревании хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов;

– с использованием нового катализатора – гексагидрат хлорида европия (III), реализован алифатический вариант реакций Ганча и Биджинелли, проведена модификация 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов 2-замещенными аллилбромидами как электрофильными агентами в присутствии карбоната калия как основания с образованием производных, биоизостерических аналогов 3-го поколения амплодипинов, содержащих дополнительные реакционные центры;

– новые эффективные схемы синтеза (-)-(R)-массойя-лактона, (R)- δ -декалктона, (+)-(S)-7,8-дигидрокаваина, феромонов клопа-щитника *Cantao Parentum*, мучного хрущака *Tenebrio molitor* L., гигантской белой бабочки-данаиды *Idea leuconoe*, западного шершня *Vespa Orientalis*, тростниковоцветной лишайницы *Miltochrista*

calamina, фрагментов амфидинолидов, лаулималидов и ряда синтетически востребованных строительных блоков к природным соединениям реализованы путем превращений продуктов реакций асимметрического аллилирования альдегидов аллилстаннанами, полученными из 2-замещенных аллилбромидов;

– α,β -дигидроксизамещенные альдегиды исследованы в реакциях диастереоселективного аллилирования 2-замещенными аллилбромидами и аллилстаннанами и получены феромоны мучного хрущака *Tenebrio molitor* L. и моли болиголова весеннего *Lambdina athasaria*, универсальные строительные блоки для синтеза лаулималидов, амфидинолидов, зампанолида;

– проведено исследование азометинов в реакциях аллилирования 2-замещенными аллилбромидами при действии цинка и индия в различных растворителях и метил-3-[(трибутилстаннил)метил]бут-3-еноатом при активации кислотами Льюиса с образованием 1,2-*анти*-аминоспиртов с высокой селективностью;

– изоксазолины получены путем регио- и стереоселективных реакции [3+2] нитрилоксидного циклоприсоединения α,β -ненасыщенных β -метил- δ -лактонов, синтезированных реакциями аллилирования; разработана новая дивергентная схема получения лактамов и лактонов с обращением конфигурации гидроксильной группы;

– проведена оценка потенциальных биологических свойств новых гетероциклических соединений методом молекулярного докинга в отношении протеинкиназ раковых клеток, цитохромов P450 человека и микобактерий и выявлены соединения с антибактериальной активностью в отношении *Yarrowia lipolytica*, *Saccharomyces cerevisiae* и *Bacillus subtilis*.

Практическая значимость заключается в том, что:

– замещенные бензо[f]кумарины, изоксазолы, изоксазолины, пиразолы могут быть использованы для биологических и биомедицинских исследований, разработки новых лекарственных средств и практики тонкого органического синтеза в научно-исследовательской и учебной лабораториях.

– новые схемы синтеза феромонов насекомых-вредителей могут найти применение для научно-исследовательских работ биологов, изучающих насекомых, и специалистам смежных областей.

– синтезированные разнообразные полифункциональные строительные блоки цитотоксических макролактонов могут быть использованы для полного синтеза этих биологически интересных молекул и их аналогов.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры органической химии химического факультета БГУ при изучении дисциплин «Спектроскопия органических соединений», «Квантовая химия и строение молекул», «Тонкий органический синтез», «Введение в химию природных соединений», «Органические вещества в жизнедеятельности человека» (5 актов внедрения) и кафедры ВМС химического факультета БГУ по учебной дисциплине

«Биофармацевтические технологии в синтезе и тестировании лекарственных средств» (1 акт внедрения).

Экономическая и социальная значимость состоит в том, что выполненные исследования позволили осуществлять учебный процесс на высоком научном уровне, подготовить кадры высшей квалификации при выполнении дипломных работ, магистерских (6) и кандидатской диссертаций (1). Подготовка химиков-органиков для научно-исследовательской и химико-фармацевтической промышленности Беларуси является важнейшей социальной задачей.

Разработанные новые схемы синтеза ипсенола и ипсидиенола, которые являются компонентами зарегистрированных и производимых феромонных препаратов ИПСВАБОЛ В и Ш, применяются в научно-исследовательской деятельности НИЛЭОС кафедры органической химии БГУ и представляют практический интерес для создания композиций известных инсектицидов востребованных средств защиты растений.

За серию публикаций по асимметрическому синтезу природных соединений автор в 2013 г получил малую премию под эгидой РАН и МАИК «Наука / интерпериодика» за лучшую публикацию в издаваемых ею журналах (диплом № 169, визированный президентом РАН, академиком В. Е. Фортовым).

Опубликованность результатов диссертации в научной печати. По материалам диссертационной работы опубликовано 56 научных работ, включающих 34 статьи в рецензируемых научных журналах, 3 статьи в сборниках материалов научных конференций, 19 тезисов докладов в сборниках материалов научных конференций.

Публикации в полной мере отражают содержание диссертационной работы. Автореферат адекватно передает содержание диссертационной работы.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК.

Диссертация написана на русском языке, изложена на 379 страницах (включая список литературы), имеет необычную внутреннюю структуру для работ по данной специальности. 18 Приложений к диссертации представлены на 238 страницах, экспериментальная часть изложена на 173 страницах в приложении У.

Первая глава диссертации представляет обзор литературы, в котором обобщены и критически рассмотрены литературные данные по методам синтеза, свойствам и применению 2-замещенных аллилбромидов с различными функциональными группами и металлоорганических реагентов на их основе в направленном синтезе поликетидов, изопреноидов, гетероциклических соединений и других биологически активных молекул. Обзор написан грамотно и профессионально и дает представление о состоянии изучаемой диссертантом проблемы.

Вторая глава посвящена обсуждению результатов полученных соискателем по разработке методов синтеза ключевых 2-замещенных функционализированных

аллилбромидов и альдегидов, в том числе содержащих циклопропанольный заместитель с использованием реакции Кулинковича, из этил-3,3-диэтоксипропаноата и применение производных аллил бромидов (например, метил-(2*E*)-5-(бромметил)гекса-2,5-диеноата) в реакции Барбье с альдегидами для получения биоактивных соединений. Обсуждается исследование синтетических возможностей новых 2-замещенных функционализированных аллилбромидов как источников нуклеофильных и электрофильных частиц, изложены новые подходы к синтезу пиразолов, изоксазолов, изоксазолинов, лактамов, лактонов, бензо[*f*]кумаринов, строительных блоков апокаротеноидов. Новые 1,4-дигидропиридины и тиазоло[3,2-*a*]пиримидины были получены по реакции Ганча, 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионы) синтезированы по МКР Биджинелли, а также интересная модификация полученных 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов описана 2-замещенными аллилбромидами в качестве электрофильных агентов. В этой главе представлены также оригинальные схемы синтеза (-)-(*R*)-массойя-лактона, (*R*)- δ -декалктона, (+)-(*S*)-7,8-дигидрокаваина, фрагментов лаулималидов, амфидинолидов семейств В, D, G, H, L, стереодивергентный синтез диоспонгинов А и В, биомиметический синтез макроциклического ядра (+)-неопелтолида, феромонов клопа-щитника *Cantao Parentum* (White), мучного хрущака *Tenebrio molitor* L., гигантской белой бабочки-данаиды *Idea leuconoe*, западного шершня *Vespa Orientalis*, тростниковоцветной лишайницы *Miltochrista calamina* разработанные на основе реакций каталитического асимметрического аллилирования при участии 2-замещенных аллилстаннанов. Обсуждаются результаты впервые проведенных исследований реакций аллилирования кетонов и азометинов разных структурных типов 2-замещенными аллилбромидами и аллилстаннанами. Синтез универсальных строительных блоков для построения фрагментов лаулималида, зампаналида, амфидинолидов G, H, C и F; феромонов мучного хрущака *Tenebrio molitor* L. и моли болиголова весеннего *Lambdina athasaria* описан путем применения α,β -дигидроксизащищенных альдегидов в реакциях диастереоселективного аллирования 2-замещенными аллилбромидами и аллилстаннанами. Представлены результаты исследований биологической активности полученных соединений в отношении ингибирования роста дрожжей *Yarrowia lipolytica*, оценки антипролиферативной активности бензо[*f*]кумаринов в отношении клеточной линии Сбглиомы крысы.

Третья глава содержит общую информацию о методах проведенных исследований по синтезу соединений, изучению биологических свойств и компьютерных расчетов докинга полученных соединений с различными лигандами. После третьей главы следуют заключение, список цитируемых литературных источников и список публикаций автора.

Оформление диссертационной работы и автореферата соответствует требованиям ВАК Беларуси, однако некоторые замечания можно отметить:

Количество ссылок в диссертационной работе чрезмерно по объему. Список цитируемой литературы включает 1380 ссылок, причем литературный обзор включает 360 ссылок.

Схемы нарисованы сжато с обилием реагентов/соединений, трудно воспринимать читателю.

Список сокращений следовало бы представить по группам.

Механизмы реакций и их обсуждение, представленные в Приложениях А, Б, В, следовало бы привести в диссертации.

Замечания по диссертации.

По содержанию и изложению работы имеется ряд вопросов и незначительных замечаний, касающихся стиля изложения, некорректных выражений и опечаток.

Стр. 7: «IC₅₀ – половинная ингибиторная концентрация».

Стр. 12: «...новые подходы к созданию определенных востребованных структурных фрагментов молекул», «...промодифицировать...»; «...источников крайних 15-20 лет...».

Стр. 33: «Ингибиторы фермента превращения интерлейкина 1β общего вида **165** – это пептидомиметические вещества с капролактамовым циклом **165**, **166**, продемонстрировавшие свою пролекарственную активность в биотестах».

Стр. 36: «Полученные соединения **183а-и** перспективны как аналоги зидовудина **184** с *анти*-ВИЧ свойствами (рис. 1.37)».

Трудно отнести эти соединения к аналогам зидовудина.

Стр. 39 и 40: Соединение **209** и **226** одно и тоже под разными номерами.

Стр. 57: «Разработанный подход к *цитотоксическим бриостатинам* [334-336; 346] из публикации позволяет синтезировать молекулы с несколькими *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенными...».

Стр. 83: Соискатель предпринял дополнительное исследование для объяснения природы стереоселективности при образовании *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов из различных субстратов путем внутримолекулярной окса-реакции Михаэля. Механизм изученной реакции был предложен и возможные пути к стереоизомерным продуктам анализируются (рис. 2.15).

Какова роль растворителя и температуры в изученных методах для внутримолекулярной реакции Михаэля?

Стр. 98: «Соединение **130** сформировалось после взаимодействия...».

Стр. 115: «2-(Бромметил)-4,4-диэтоксидибут-1-ен (**4**) был введен в реакцию нуклеофильного замещения с эфиром Ганча **206** как *N*-нуклеофилом. Удалось получить новый *N*-замещенный эфир Ганча **207**, ранее не описанный в литературе (рис. 2.46)».

Стр. 134: PerMM следовало бы добавить в список сокращений.

Стр. 135: «Таблица 2.19 – Количество клеток дрожжей *Yarrowia lipolytica* (в миллионах, округление до целых), инкубировавшихся с 100 мкМ 3,4-ДГП-ов».

Стр. 139: «3,4-ДГПТ-ы **227** и **235**, содержащие циклопропанольный фрагмент, были успешно проаллилированы 2-замещенными аллилбромидом **4**, **8**, с формированием уникальных соединений **256-259** (рис. 2.65)».

В чем уникальность соединений не отмечено.

Стр. 140: «Все соединения могут быть востребованы для лечения липопротеиновых нарушений (интервал P_a 0,586-0,501)».

Стр.147: «Соединение **283** видится наиболее перспективным в отношении белков коронавируса SARS-CoV-2 вследствие прогнозируемых высоких противовоспалительных свойств (P_a 0,833)».

Каких противовоспалительных свойств, и как они связаны с антикоронавирусной активностью – ингибированием белков коронавируса?

Стр. 148: «Было также проведено моделирование взаимодействия исследуемых тиазоло[3,2-а]пиримидинов с ферментом ацетилхолинэстеразой [865], полученные данные по *Ebind* сопоставимы или лучше, чем у соединения-лидера **306г**, что представлено в таблице 2.21». Е св. сопоставимы.

Стр. 225: «Спирт **638** был трансформирован в лабильный иодид **640**, который в...».

Стр. 242: Структуры амидов **677**, **678**, **679** представлены на схеме 2.146, и не ясно, какой радикал R?

Синтез *анти*-лактонов **680-682** из амидов **677**, **678**, **679** осуществлен через внутримолекулярное нуклеофильное замещение. Структура промежуточного продукта нарисована неточно (рис. 2.146) для образования *анти*-лактона.

Стр. 241-242: Предполагаемый механизм образования лактонов с участием бромид-аниона в качестве основания, который отщепляет протон не доказан. Обработка солевой формы лактона производилась не водой, а водным бикарбонатом натрия. Необходимо было бы провести реакцию амидов с Ph_3P в присутствии этилового эфира азидикарбоновой кислоты для доказательства предполагаемой активации интермедиата с участием бромид-аниона.

Стр. 243: Лактон **680** следовало бы представить рядом с лактонами **681**, **682** на схеме 2.147, а не под стрелкой.

Стр. 244: «...изоксазолинов **669-676** были проведены расчеты *in silico* потенциальной, максимально возможной биологической и фармакологической активности с применением компьютерных технологий...».

«Изоксазолины **674-676** могут выступить антибактериальными препаратами с P_a 0,6393 и 0,5335 против *Mycobacterium marinum* – нетуберкулезной микобактерии...».

«Клеточная линия HL-60 промиелобластного лейкоза может стать мишенью для соединений **674**, **675** (P_a 0,629), **670** (P_a 0,601), **671** (P_a 0,589)».

«Возможным перспективным противоэпидемным средством может стать изоксазолин **669** (P_a 0,831)».

Стр. 264: «Для 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*».

Формулировка размыта – проведена оценка и где какой-нибудь вывод? Следует привести тип протеинкиназ, виды цитохромов P450 человека и микобактерий.

Выявлены соединения, активно влияющие на рост культур? Каких культур и ингибирующий эффект следовало бы привести.

Стр. 97 Приложение У: Экспериментальная часть. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 235 (17,4) $[M+H]^+$, 234 (100,0).

В LMS-спектрах значения m/z для пиков должно содержать один знак после запятой – 235,1.

Для некоторых соединений не приведены данные масс-спектрометрии.

Замечания по автореферату.

Стр. 13, схема: «137 0,1 мМ концентрации эффективно подавляет рост грамположительных бактерий *Bacillus subtilis*».

Информация должна была быть отражена в тексте.

Стр. 14: «В результате докинга белков коронавируса SARS-CoV-2 и исследуемых веществ наибольшее количество комплексов, обладающих энергией связи ниже -7,5 ккал/моль, получено для соединений **130**, **131**, **134**».

Комплексы с какими белками коронавируса анализировались?

Стр. 17-18: «Для получения феромона западного шершня *Vespa Orientalis* **195** была привлечена реакция каталитического асимметрического аллирования по Кеку додеканала (**196**) аллилстаннаном **143**. Эфир **197** в серии превращений был трансформирован в ненасыщенный лактон **198**, восстановление которого привело к целевому феромону **195**. На основании промежуточного эфира **199** был вновь получен лактон **195**, а также через спирт **200** может быть синтезирован диол **201**, обладающий сильными фунгицидными и антибактериальными свойствами. Лактон **198** по данным литературы был использован при получении тетрагидролипостатина **202**, компонента препарата для снижения веса (некорректный стиль изложения).

Отмеченные замечания не касаются сущности и не меняют основную положительную оценку работы, которая является завершенным исследованием, выполненным в актуальной области.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует. Успешное выполнение настоящей работы, потребовавшей знаний экспериментальной и теоретической органической химии, современных физико-химических методов установления структуры органических соединений, умения работать с литературой и интерпретировать полученные экспериментальные результаты, применение компьютерных *in silico* расчетов для оценки потенциальной биологической активности синтезированных соединений является убедительным свидетельством соответствия профессиональной квалификации Минеевой И.В. ученой степени доктора химических наук.

Заключение.

Диссертационная работа Минеевой И.В. является законченной и комплексной квалификационной научно-исследовательской работой. По объему выполненных исследований, достоверности, научной и практической значимости настоящая диссертационная работа соответствует «Положению о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия за новые научно обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, **включающие:**

- создание стратегии применения различных 2-замещенных аллилбромидов, содержащих сложноэфирную, карбоксильную, альдегидную или алкильную группу, в синтезе ряда природных соединений, проявляющих биологическую активность, их ключевых предшественников и фрагментов;

- разработку на основе реакций 2-замещенных аллилбромидов с *N*-, *C*-, *S*-, *O*-нуклеофилами новых методов синтеза тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, обладающих уникальной комбинацией фармакофорных фрагментов циклопропанола, бензо[*f*]кумарина, тиазола и пиримидина; 1,3-кетоацеталей, производных пиразолов, изоксазолов, ипсенола, ипсидиенола;

- разработку новых синтетических путей к синтезу ряда феромонов насекомых (-)-(*R*)-массойя-лактона, (*R*)- δ -декалктона, (+)-(*S*)-7,8-дигидрокаваина, феромонов клопа-щитника *Cantao Parentum*, мучного хрущака *Tenebrio molitor* L., гигантской белой бабочки-данаиды *Idea leuconoe*, западного шершня *Vespa Orientalis*, в том числе первого энантиоселективного синтеза феромона *Miltochrista calamina*, путем стерео- и региоселективных превращений продуктов реакций асимметрического аллилирования альдегидов аллилстанными, полученными из 2-замещенных аллилбромидов;

- разработку многостадийного синтеза предшественников для получения биологически значимых амфидинолидов различных классов через получение промежуточных лактонов с использованием подходов для эффективного

диастереоселективного аллилирования α,β -гидроксидзамещенных альдегидов 2-замещенными аллилбромидами и аллилстаннанами;

– разработку мультикомпонентных реакций Ганча и Биджинелли с участием алифатических и β -гидроксициклопропановых альдегидов и нового эффективного катализатора гексагидрата хлорида европия (III), синтез новых производных 1,4-дигидропиридинов и 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов, модификацию последних 2-замещенными аллилбромидами в присутствии основания с образованием биоизостерических аналогов амплодипинов 3-го поколения,

отличающиеся возможностью целенаправленного синтеза новых биологически активных гетероциклических соединений различных классов на основе регио- и стереоселективных реакций 2-замещенных аллилбромидов,

что, в совокупности, вносит новый вклад в химию производных 2-замещенных аллилбромидов, их применение для дизайна и синтеза биологически активных соединений различного назначения.

Официальный оппонент,
заведующий лабораторией
Государственного научного учреждения
«Институт биоорганической химии
Национальной академии наук Беларуси»,
доктор химических наук

Г.Г. Сивец

