

УТВЕРЖДАЮ

Директор Государственного научного учреждения «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси», академик
А.В. Бильдюкевич

«20» июня 2023 г.

ОТЗЫВ

оппонирующей организации Государственное научное учреждение «ИНСТИТУТ ФИЗИКО-ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ» на 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.

1. Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки.

Работа посвящена разработке на основе 2-замещенных аллилбромидов новых эффективных стратегий синтеза широкого ряда биоактивных природных соединений и их фрагментов.

Представленная диссертационная работа «2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов» относится к специальности 02.00.03 — органическая химия и отрасли «химические науки» и соответствует области исследований паспорта специальности 02.00.03: препаративная органическая химия, методы органического синтеза, его теория и практика, рациональные и практические подходы к получению органических соединений различных классов, комбинаторная химия.

2. Научный вклад соискателя в разработку научной проблемы с оценкой его значимости.

Научный вклад в развитие актуального направления научных исследований заключается в следующем:

2-Замещенные аллилбромиды как источники нуклеофильных реагентов были изучены в реакциях аллилирования альдегидов и кетонов по Барбье при действии цинка и индия в различных растворителях с образованием новых

гомоаллиловых спиртов, на основании которых разработаны подходы к созданию биоактивных соединений циклического и линейного строения.

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.

На основе хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов разработан новый высокоселективный метод получения алкенов с тризамещенной двойной связью для направленного синтеза природных соединений, заключающийся в действии NMMO в ДМФА при нагревании.

Применяя новый катализатор – гексагидрат хлорида европия(III), реализован алифатический вариант МКР 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.

Реализованы новые эффективные схемы синтеза (-)-(*R*)-массоя-лактона, (*R*)- δ -декалактона, (+)-(*S*)-7,8-дигидрокаваина, феромонов клопа-щитника *Cantaio 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, основанные на превращении продуктов реакций асимметрического аллилирования альдегидов аллилстаннанами, доступными из 2-замещенных аллилбромидов.

α,β -Дигидроксизамещенные альдегиды были исследованы в реакциях диастереоселективного аллилирования 2-замещенными аллилбромидами и аллилстаннанами. На основании полученных продуктов были синтезированы 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.

α,β -Ненасыщенные β -метил- δ -лактоны, синтезированные реакциями

аллилирования, были впервые вовлечены в реакцию [3+2] нитрилоксидного циклоприсоединения с образованием изоксазолинов в виде единственного регио- и стереоизомера. Разработана новая дивергентная схема получения лактамов и лактонов с обращением конфигурации гидроксильной группы.

Для новых гетероциклических соединений 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*.

3. Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень.

Соискателем получены оригинальные результаты, характеризующиеся научной новизной и практической значимостью.

Научной новизной характеризуются следующие результаты:

Селективные синтезы новых пятичленных гетероциклических соединений на основании 1,3-кетоацеталей из 2-(бромметил)-4,4-диэтоксипут-1-ена.

Новый высокоселективный метод получения альдегидов с (*E*)-тризамещенной двойной связью на основе хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов.

Гексагидрат хлорида европия(III) предложен как новый эффективный катализатор для алифатического варианта МКР Ганча и Биджинелли.

Новая модификация алифатических производных 3,4-дигидопиримидин-2(1*H*)-тионов 2-замещенными аллилбромидами как электрофильными агентами.

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

Новые схемы синтеза ряда феромонов насекомых, в том числе первый энантиоселективный синтез феромона *Miltochrista calamina*, востребованных биоактивных природных соединений, строительных блоков лаулималидов, амфидинолидов, зампанолида на основе разработанных методик эффективного аллилирования альдегидов, кетонов, азометинов разных структурных типов 2-замещенными аллилбромидами и аллилстаннанами.

Высоко регио- и стереоселективное [3+2] нитрилоксидное циклоприсоединение к α,β -ненасыщенным- β -метил- δ -лактонам, а также уникальная дивергентная схема получения лактамов и лактонов с обращением

конфигурации асимметрического центра

Докинг-расчеты для 1,4-дигидропиримидинов, 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов(тионов), содержащих остаток гексаналя и β -гидроксициклопропановых альдегидов, относительно протеинкиназ раковых клеток, цитохромов P450 человека и микобактерий.

Практическая значимость полученных в результате выполнения диссертационного исследования результатов заключается в том, что соединения, полученные с применением МКР Ганча и Биджинелли, замещенные бензо[f]кумарины, изоксазолы, изоксазолины, пиразолы, могут быть полезны для биологических и биомедицинских исследований, разработки новых лекарственных средств, для практики тонкого органического синтеза в научно-исследовательской и учебной лаборатории.

Новые схемы синтеза феромонов насекомых-вредителей могут стать полезными для научно-исследовательских работ биологов, изучающих насекомых, и специалистам смежных областей.

Полифункциональные строительные блоки цитотоксических макролактонов могут стать полезными для полного синтеза этих молекул и их аналогов по другим схемам.

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).

Произведенные исследования позволили осуществлять учебный процесс на высоком научном уровне, подготовить кадры высшей квалификации при выполнении дипломных работ, магистерских (6) и кандидатской диссертаций (1).

Результаты исследований по разработке новых схем 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 (отчеты НИР). Выполнена серия практико-ориентированных научных программ и тем для нужд лесного хозяйства Республики Беларусь (№ Гос. рег. 20114349, 20131542, 20161638, 20181459, 20190809, 20211462).

Соискателю может быть присуждена ученая степень доктора наук за новые научно-обоснованные теоретические и экспериментальные результаты,

включающие:

Применение 2-замещенных аллилбромидов в качестве источников нуклеофильных реагентов при разработке новых схем синтеза замещенных ацетоуксусных эфиров и бензо[f]кумаринов, ненасыщенных лактонов, гомоаллиловых спиртов.

Получение аллиламинов, ненасыщенных ацеталей, кетоацеталей, ипсенола, замещенных ацетоуксусных эфиров и новых 5-членных гетероциклических соединений, применяя 2-замещенные аллилбромиды в качестве источников электрофильных реагентов.

Высокоселективный метод получения алкенов с тризамещенной двойной связью на основе окисления хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов, полученных через катионную циклопропил-аллильную изомеризацию мезилатов циклопропанолов.

Новый эффективный катализатор для МКР Ганча и Биджинелли с участием алифатических и β -гидроксициклопропановых альдегидов – гексагидрат хлорида европия(III), а также модификация 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов 2-замещенными аллилбромидами как электрофильными агентами.

Новые эффективные схемы синтеза (-)-(R)-массойя-лактона, (R)- δ -декалактона, (+)-(S)-7,8-дигидрокаваина, 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*, фрагментов амфидинолидов, лаулималидов, серии перспективных строительных блоков к ценным природным соединениям на основе реакций асимметрического аллилирования альдегидов, кетонов, азометинов разных структурных типов 2-замещенными аллилбромидами и аллилстаннанами

Регио- и стереоселективное нитрилоксидное циклоприсоединение в α,β -ненасыщенных β -метил- δ -лактонах для получения новых изоксазолинов, синтез лактамов и лактонов с обращением конфигурации гидроксильной группы.

Оценка потенциальных биологических и фармакологических свойств относительно протеинкиназ раковых клеток, цитохромов P450 человека и микобактерий методами *in silico* для новых гетероциклических соединений.

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

Основные цели и задачи диссертационной работы Минеевой И.В., научная и практическая значимость полученных в ней результатов, объем выполненных исследований, использованные современные экспериментальные

методы и методики, научные инструменты и оборудование, корректность сделанных выводов, стиль изложения материала позволяют сделать вывод о том, что научная квалификация автора соответствует ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Замечания по диссертации.

В автореферате на стр.4 в разделе Научная новизна написано «Новый высокоселективный метод получения альдегидов с (*E*)-тризамещенной двойной связью на основе хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов». На мой взгляд, не раскрыто, в чем именно заключается научная новизна.

То же самое относится к положениям «Гексагидрат хлорида европия(III) предложен как новый эффективный катализатор для алифатического варианта МКР Ганча и Биджинелли» и «Новые схемы синтеза ряда феромонов насекомых».

Имеются неудачные выражения. Например, в заключении пункт 6 «На основании полученных продуктов были получены феромоны мучного хрущака». Пункт 7 «Проведено исследование азометинов в реакциях аллилирования».

Вышеуказанные замечания не влияют на основные выводы и общую положительную оценку диссертационной работы Минеевой И.В.

Заключение.

Диссертационная работа Минеевой Ирины Владимировны «2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов» представляет собой законченное квалификационное научное исследование, актуальное в теоретическом и практическом отношениях. Работа выполнена на высоком научном уровне и по объему проведенных исследований, и по значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Беларуси к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук (пп. 20-26 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь»).

Считаем, что Минеева И.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв составлен на основе всестороннего анализа представленной диссертационной работы, устного доклада соискателя, заключения эксперта д.х.н Козлова Н.Г. и одобрен на заседании расширенного научного семинара отдела лекарственных веществ, лаборатории физико-химических методов

исследования, лаборатории химии гетероциклических соединений, лаборатории химии биоконъюгатов ИФОХ НАН БЕЛАРУСИ (Протокол № 1 от 19.06.2023).

На заседании присутствовало 22 человека, из них 3 доктора наук и 12 кандидатов наук.

В голосовании приняли участие 15 человек с ученой степенью (д.х.н. Козлов Н.Г., д.х.н. Косандрович Е.Г., д.х.н. Куваева З.И., к.х.н. Шарко О.Л., к.х.н. Шманай В.В., к.х.н. Бекиш А.В., к.х.н. Бекиш Ю.Н., к.х.н. Лысенко И.Л., к.х.н. Ковальская С.С., к.т.н. Латышевич И.А., к.х.н. Ронищенко Б.В., к.х.н. Тычинская Л.Ю., к.х.н. Плиско Т.В., к.х.н. Колесник И.А., к.х.н. Дикусар Е.А.

Результаты открытого голосования: «за» – 11, «против» – нет, воздержавшихся – 4.

Председатель заседания:

Ведущий научный сотрудник
ИФОХ НАН Беларуси,
кандидат химических наук

О.Л. Шарко

Секретарь:

Младший научный сотрудник
ИФОХ НАН Беларуси,

Ю.П. Ламекина

Эксперт:

Ведущий научный сотрудник
ИФОХ НАН Беларуси,
доктор химических наук, доцент

Н.Г. Козлов

Подписи Шарко О.Л., Ламекина Ю.П.,
Козлова Н.Г. заверены.

Зам. директора



У.И. Живарт