

ОТЗЫВ
на автореферат диссертационной работы Минеевой Ирины Владимировны
«2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных
биоактивных соединений и их фрагментов»,
представленной на соискание учёной степени доктора химических наук
по специальности 02.00.03 — Органическая химия

Диссертационная работа Минеевой Ирины Владимировны представляет собой завершённое исследование, посвящённое разработке новых стратегий получения важных классов органических соединений — аналогов природных соединений и их фрагментов с использованием аллилбромидов и существенно расширяющее сферы применения последних. Актуальность работы определяется тем, что полученные результаты могут быть востребованы в синтезе лекарственных препаратов и иных биологически активных соединений. Немаловажным является и то, что полученные результаты были внедрены в образовательный процесс кафедр органической химии и химии высокомолекулярных соединений химического факультета БГУ.

В результате ознакомления с авторефератом диссертации осталось не совсем понятным то, как из нитроэтана, фенилизоцианата и триэтиламина генерировались нитрилоксиды (с. 22, нижняя схема). Каков механизм процесса? Что являлось источником R²?

Достоверность полученных Минеевой И.В. результатов определяется использованием современных физико-химических методов исследования, а также грамотной обработкой полученных данных. На мой взгляд, представленные в автореферате выводы являются аргументированными и обоснованными, а результаты исследований всесторонне отражены в публикациях в рецензируемых журналах. Сама диссертационная работа выглядит структурированной, цельной и логично построенной и имеет четко выраженную практическую направленность.

По объёму выполненных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Ирины Владимировны является квалификационной научной работой, полностью соответствующей специальности и отрасли науки, по которым она представляется к защите. Работа отвечает всем требованиям ВАК Беларуси, предъявляемым к докторским диссертациям.

Считаю, что в соответствии с требованиями п. 20 «Положения о присуждении научных степеней и присвоения ученых званий» № 560 от 17.11.2004 г. Минеева И.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности «02.00.03 – Органическая химия» за новые научно-обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, представляющие в совокупности значительный вклад в теорию и практику тонкого органического синтеза.

Профессор кафедры
физической органической химии
Института химии,
ФГБОУ Санкт-Петербургский
государственный университет,
д.х.н., доц.
199034, Санкт-Петербург,
Университетская наб., 7/9.
Телефон: +79502220556
e-mail: d.s.bolotin@spbu.ru

Текст документа размещен
в открытом доступе
на сайте СПбГУ по адресу
<http://spbu.ru/science/expert.htm>!



Болотин Дмитрий Сергеевич

Личную подпись
Д.С. Болотин
заверяю
И.О. начальника отдела кадров МХЗ
И.И. Константинов

28.05.2023

29 мая 2023 г.
Институт биоорганической
химии НАН Беларуси
08 06 2023
№ 673

ОТЗЫВ

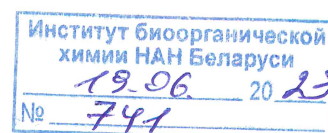
на автореферат диссертационной работы Минеевой Ирины Владимировны
«2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе
природных биоактивных соединений и их фрагментов», представленной на
соискание учёной степени доктора химических наук по специальности
02.00.03 — Органическая химия

Реакции образования и фрагментации напряженных циклических систем играют важную роль в построении молекул разной степени сложности в органическом синтезе. Реакции раскрытия мезитатов циклопропанолов занимают особое место среди таких превращений, так как делают доступными уникальные объекты – 2-замещенные аллилбромиды, синтетический потенциал которых не исследован и не реализован должной мере.

Целью диссертационной работы являлась разработка новых синтетических подходов к синтезу востребованных строительных блоков, готовых к внедрению в целевую молекулу, на основе превращений 2-замещенных аллилбромидов как электрофильных реагентов и предшественников нуклеофильных реагентов.

В результате проведенных исследований разработаны методики эффективного вовлечения 2-замещенных аллилбромидов в реакции аллилирования альдегидов, кетонов, азометинов разных структурных типов для создания новых подходов к получению определенных востребованных структурных фрагментов молекул; осуществлен синтез новых гетероциклических соединений на основе мультикомпонентных реакций Ганча и Биджинелли и модификация полученных соединений 2-замещенными аллилбромидами; разработан метод получения алкенов с тризамещенной двойной связью на основе хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов, синтезированных из мезитатов циклопропанолов; изучены возможности вовлечения аллилстаннанов, полученных на основе 2-замещенными аллилбромидов, в реакции асимметрического аллилирования для реализации новых схем синтеза природных биоактивных соединений; проведена оценка биологических и фармакологических свойств новых гетероциклических соединений методами *in silico*.

Найденные подходы были использованы в синтезе (-)-(R)-массойя-лактона, (R)- δ -декалактона, (+)-(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*, моли болиголова весеннего *Lambdina athasaria*, фрагментов амфидинолидов, лаулималидов, зампанонида и ряда синтетически востребованных строительных блоков к природным соединениям, что подчеркивает практическую значимость работы.



Тематика диссертационной работы представляется актуальной с точки зрения расширения потенциала использования сульфонатов циклопропанолов в современном тонком органическом синтезе, открывая новые возможности для построения сложных полифункциональных молекул для решения разных научных задач.

В работе проведено большое количество натурального эксперимента, основные результаты которого достаточно полно отражены в автореферате, описаны области возможного применения тех или иных методик синтеза, полученных соединений. В то же время описанию экспериментальной части (Глава 3) уделено мало внимания, хотя объем автореферата позволяет расширить данный раздел. Замечание не снижает общей высокой оценки диссертационной работы.

В целом хочется отметить, что работа выполнена на высоком профессиональном уровне, ее результаты являются новыми, актуальность, научная новизна и практическая значимость сомнений не вызывают. Выводы и заключение представляются обоснованными и достоверными, что подтверждается большим числом публикаций по теме диссертации: 34 статьи в рецензируемых научных журналах, 2 статьи в сборниках материалов научных конференций и 19 тезисов докладов.

Работа по своей актуальности, новизне, практической значимости и уровню апробации отвечает требованиям ВАК Беларуси к докторским диссертациям, а ее автор - Минеева Ирина Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности «02.00.03 – органическая химия».

Заведующий кафедрой химии и технологии
основного органического синтеза

Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова,
МИРЭА – Российский технологический университет

д.т.н., профессор



Фролкова Алла Константиновна

13.06.2023 г.

Почтовый адрес: РФ, Москва, пр. Вернадского, 78

Телефон: 8-985-310-53-23

Почтовый адрес: frolkova@gmail.com

Подпись д.т.н., профессора Фролковой Аллы Константиновны заверяю:

Заместитель первого проректора



Ю,А. Ефимова

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Минеевой Ирины Владимировны «2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов», представленной на соискание учёной степени доктора химических наук по специальностям 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертация Минеевой И.В. «2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов» посвящена созданию новых синтетических методологий применения 2-замещенных функционализированных аллилбромидов для получения ряда биоактивных природных соединений и их фрагментов.

В автореферате представлены дивергентные схемы синтеза новых 2-замещенных функционализированных аллилбромидов, аллилстаннанов и методики эффективного аллилирования альдегидов, кетонов, азометинов разных структурных типов для синтеза ряда ценных природных соединений и их фрагментов. В ходе работы разработаны новые селективные способы получения замещенных ацетоуксусных эфиров и бензо[f]кумаринов, 1,3-кетоацеталей, пиразолов, изоксазолов, ипсенола, ипсдиенола на основе продуктов реакций 2-замещенных аллилбромидов с N-, C-, S-, O-нуклеофилами. Несомненный интерес вызывает разработка нового высокоселективного метода получения α,β -ненасыщенных альдегидов с (E)-тризамещенной двойной связью.

Новый эффективный катализатор - хлорид европия(III), был предложен для алифатического варианта МКР Ганча и Биджинелли. Синтезированы тиазоло[3,2-a]пиримидины, обладающие уникальной комбинацией фрагментов циклопропанола, бензо[f]кумарина, тиазола и пиримидина, представляющие интерес для биомедицинских применений.

В целом следует констатировать, что данная диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, представляет собой целостное исследование, которое представляет значительный интерес для специалистов в области синтеза биологически активных соединений.

Вместе с тем при прочтении автореферата возник ряд замечаний.

1. Описание работ, посвященных использованию молекулярного докинга для оценки потенциальных биологических и фармакологических свойств, представлено в автореферате достаточно поверхностно. Отсутствует указание на алгоритмы проведения молекулярного докинга, нет указания на конкретные молекулярные мишени и т.д. И это при том, что научный консультант является специалистом в данной области.

2. «Руководствуясь принципами биомиметики, была разработана новая ретросинтетическая схема синтеза...» - эти два подхода из разных областей.

Подводя итог, следует констатировать, что по всем критериям, в том числе по актуальности поставленной задачи, а также новизне и значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора химических наук, а ее автор Минеева И.В., несомненно, заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Антипин Игорь Сергеевич

Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия
профессор, член-корреспондент РАН
Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им.
А.М. Бутлерова
профессор кафедры органической и медицинской химии
420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18
Тел.: +7 843 233 74 00
public.mail@kpfu.ru



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Минеевой Ирины Владимировны
«2-замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных
биоактивных соединений и их фрагментов»,
представленной на соискание учёной степени доктора химических наук
по специальности 02.00.03 — Органическая химия

Диссертационная работа Минеевой Ирины Владимировны представляет собой законченное исследование, посвящённое синтезу биоактивных соединений и их фрагментов с использованием различных аллилбромидов. Актуальность работы состоит в том, что разработанные методы синтеза, а также получаемые на основе этих синтезов продукты могут стать основой для разработки новых эффективных лекарственных препаратов.

Достоверность полученных Минеевой И.В. результатов не вызывает вопросов, поскольку использовались современные физико-химические методы исследования (ИК-спектроскопия, ЯМР, масс-спектрометрия). Полученные результаты опубликованы в 34 статьях, в журналах высокого уровня. В целом работа выглядит структурированной, логичной и не вызывает замечаний.

По представленному автореферату имеется вопрос. Чем обусловлен выбор в качестве катализатора гексагидрата хлорида европия(III)?

По объёму выполненных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Минеевой И.В. является квалификационной научной работой, полностью соответствующей специальности и отрасли науки, по которым она представляется к защите. Работа отвечает всем требованиям ВАК Беларуси, предъявляемым к докторским диссертациям.

Считаю, что в соответствии с требованиями п. 20 «Положения о присуждении научных степеней и присвоения ученых званий» № 560 от 17.11.2004 г. Минеева И.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности «02.00.03 – Органическая химия» за новые научно-обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, представляющие в совокупности значительный вклад в теорию и практику тонкого органического синтеза.

Заведующий кафедрой «Технология органического и нефтехимического синтеза»,
ФГБОУ «Самарский государственный технический университет»,

д.х.н., проф.

443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус.

Телефон: +79171109290,

e-mail: kinterm@samgu.ru

Красных Евгений Леонидович

9 июня 2023 г.

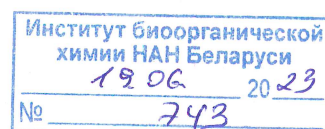
Подпись зав. кафедрой ТО и НХС, д.х.н., профессора Красных Е.Л.

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СамГТУ,

д.т.н.

Малиновская Юлия Александровна



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Минеевой Ирины Владимировны «2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов», представленной на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия

Диссертационная работа И.В. Минеевой посвящена проблеме разработки комплексной стратегии применения 2-замещенных аллилбромидов, ставших доступными из мезилатов циклопропанолов, как электрофильных и нуклеофильных участников реакций и расширению круга применения полученных продуктов, а также практическому применению полученных результатов в новых схемах синтеза природных соединений.

Актуальность и востребованность темы исследования обусловлена тем, что работа выполнена в рамках практико-ориентированных научных проектов.

Научная новизна полученных результатов заключается в селективных синтезах новых пятичленных гетероциклических соединений на основании 1,3-кетоацеталей из 2-(бромметил)-4,4-диэтоксидибут-1-ена; в высокоселективном методе получения альдегидов с (*E*)-тризамещенной двойной связью на основе хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов полученных раскрытием мезилатов циклопропанолов; в применении гексагидрата хлорида европия(III) как нового эффективного катализатора для алифатического варианта мультикомпонентных реакций Ганча и Биджинелли, а также в модификации полученных продуктов 2-замещенными аллилбромидами как электрофильными агентами; в синтезе тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, обладающих уникальной комбинацией фармакофорных фрагментов циклопропанола, бензо[*f*]кумарина, тиазола и пиримидина; в разработке новых схем синтеза ряда феромонов насекомых, востребованных биоактивных природных соединений, строительных блоков лаулималидов, амфидинолидов, зампанотида на основе разработанных методик эффективного аллилирования альдегидов, кетонов, азометинных разных структурных типов 2-замещенными аллилбромидами и аллилстаннанами; в высоко регио- и стереоселективном [3+2] нитрилоксидном циклоприсоединении к α,β -ненасыщенным β -метил- δ -лактонам, а также в уникальной дивергентной схеме получения лактамов и лактонов с обращением конфигурации асимметрического центра.

Обоснованность и достоверность сформулированных выводов и рекомендаций подтверждается достаточной опубликованностью материалов работы в научной печати (34 статьи в рецензируемых журналах), докладами на симпозиумах и конференциях.

Работа выполнена на современном высоком научном уровне с использованием физико-химических методов исследования, а также современных расчетных методов *in silico*.

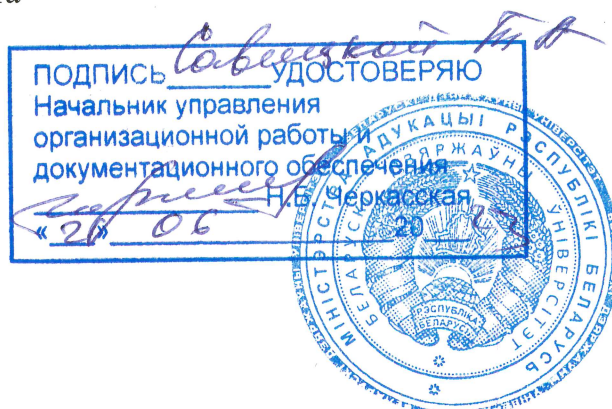
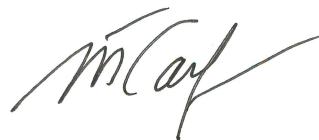
Полученные автором новые результаты будут иметь не только фундаментальное значение, но и высокую практическую значимость. Наиболее интересный раздел работы связан с синтезом новых гетероциклических соединений и расчетами их потенциальных биосвойств методами *in silico*. Эти результаты вносят

достойный вклад в развитие стратегии направленного синтеза, которая сегодня становится все более и более актуальной, поскольку позволяет сократить количество так называемого «слепого» эксперимента, когда синтезируется множество потенциально активных веществ в надежде, что, хотя бы одно покажет нужные свойства и активность.

Работа интересно структурирована и многогранна.

На основании вышеизложенного считаю, что представленная работа Минеевой Ирины Владимировны «2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов», соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, а автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора химических наук по специальности «02.00.03 – органическая химия».

Савицкая Татьяна Александровна
доктор химических наук,
профессор, профессор кафедры физической химии
химического факультета
Белорусского государственного университета
2200030 г. Минск, ул. Ленинградская, 14
www.bsu.by
savitskayaTA@bsu.by
+3752095544



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Минеевой Ирины Владимировны «2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов», представленной на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия

Диссертационная работа является завершённым научным исследованием, посвященным изучению возможностей и закономерностей вовлечения 2-замещенных аллилбромидов и станнанов на их основе в реакции аллилирования альдегидов, кетонов, азометинов разных структурных типов и на основе полученных продуктов разработать новые подходы к созданию биоактивных молекул и их фрагментов.

Это направление исследований соответствует специальности, по которой диссертация представлена к защите: «02.00.03 – Органическая химия».

Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений и связана, с одной стороны, с развитием химии циклопропанолов, а с другой, с перспективами использования полученных результатов для направленного синтеза новых и модификации известных соединений, которые могут найти практическое применение в различных областях.

Научная новизна связана с комплексным применением 2-замещенных аллилбромидов для решения многих задач, в том числе синтеза и модификации гетероциклических соединений, получения альдегидов с (*E*)-тризамещенной двойной связью на основе хроматографически неделимых смесей замещенных аллилбромидов, синтеза ряда феромонов насекомых, строительных блоков лаулималидов, амфидинолидов, зампанонида на основе разработанных методик эффективного аллилирования альдегидов, кетонов, азометинов разных структурных типов 2-замещенными аллилбромидом и аллилстаннанами, расчеты методами *in silico* потенциальных биосвойств 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.

Высокая актуальность рассматриваемой в диссертации проблемы обусловлена перспективностью использования новых синтетических методологий и схем для получения различных соединений, в том числе полифункциональных и достаточно сложных по структуре, востребованных в современном тонком органическом синтезе.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования состоит в том, что разработанные подходы с применением 2-замещенных аллилбромидов могут быть рекомендованы для получения как известных, так и новых соединений, относящихся к бензо[*f*]кумаринам, тиазоло[3,2-*a*]пиримидинам, 1,4-дигидропиримидинам, 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-онам(тионам), изопреноидам, ретиноидам, поликетидам, что востребовано в биологии, медицине, лесном и сельском хозяйстве. Результаты исследований по разработке новых схем синтеза ипсенола и ипсдиенола, которые являются компонентами зарегистрированных и производимых феромонных препаратов ИПСВАБОЛ В и Ш для борьбы с жуками-короедами, опасными вредителями леса, применяются в научно-исследовательской деятельности НИЛЭОС кафедры органической химии БГУ.

Социальная значимость результатов диссертационного исследования определяется тем, что они были внедрены в учебный процесс химического факультета БГУ при подготовке кадров высшей квалификации.

По результатам работы опубликовано 56 работ, что свидетельствует о широкой апробации и полноте изложения результатов в научной печати, а также практической значимости полученных результатов.

Большой объем исследований, выполненных диссертантом на высоком уровне с применением современных синтетических и физико-химических методов, а также аргументированные выводы свидетельствуют о высокой квалификации диссертанта.

Автореферат оставляет хорошее впечатление и написан с глубоким знанием сущности рассматриваемого вопроса. Замечаний по сути исследований и изложению материала нет.

Считаю, что диссертационная работа отвечает всем требованиям ВАК Беларуси, предъявляемым к докторским диссертациям, соответствующей отрасли науки и специальности «02.00.03 – Органическая химия», а ее автор – Минеева И.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности «02.00.03 – Органическая химия»

Главный научный сотрудник НИИ ФХП БГУ,
доктор химических наук,
академик НАН РБ

Ивашкевич О.А.

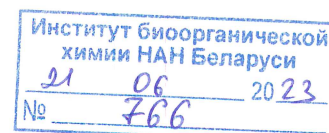


Отзыв на автореферат диссертационной работы
Минеевой Ирины Владимировны «2-Замещенные функционализированные аллилбромиды
в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов»,
представленной на соискание учёной степени доктора химических наук
по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Работа Минеевой И.В. посвящена получению новых 2-замещенных аллилбромидов и разработке новых методик синтеза на их основе ряда биоактивных природных соединений и их фрагментов. Реакции с участием аллилбромидов успешно используются для синтеза различных молекул как природного, так и синтетического происхождения, и работа, направленная на создание новых методологий синтеза востребованных соединений с заданным набором реакционных центров и их взаимным расположением, несомненно, является актуальной, практически значимой и своевременной.

Диссертационная работа Минеевой И.В. хорошо спланирована и имеет четко сформулированные цели и задачи. Автором получена информация о возможности использования 2-замещенных аллилбромидов для получения продуктов с определенной структурой при взаимодействии с альдегидами, кетонами и азометинами. С учетом полученной информации автором разработаны новые методы получения органических соединений различных классов и их фрагментов. Минеевой И.В. проведена серьезная научная работа, требующая глубокого понимания предмета изучения и нахождения нестандартных путей решения, и получен ряд абсолютно новых, интересных и значимых результатов. В частности, представлен высокоселективный метод получения альдегидов с (E)-тризамещенной двойной связью и новый эффективный катализатор для алифатического варианта МКР Ганча и Биджинелли. Несомненным успехом данного исследования может служить разработка подходов, позволивших получить ряд новых гетероциклических соединений на основе 2-(бромметил)-4,4-дизтоксид-1-ена с применением современных, перспективных мультикомпонентных реакций, востребованность которых в современном органическом синтезе постоянно возрастает. Впервые разработаны и реализованы схемы синтеза фрагментов макроциклических лактонов – амфидинолидов семейств В, D, G, H, L, С и F, неопелтолида, лаулималида, дактилолида, зампанолида, обладающих цитотоксическими и антипролиферативными свойствами. В работе Минеевой И.В. представлены способы получения ряда веществ (содержащих бензокумариновый, тиазолопиримидиновый, лактоновые фрагменты), которые могут рассматриваться как прототипы лекарств или молекулярных проб, которые могут быть использованы при изучении белков. В данном исследовании продемонстрирована возможность синтеза сложных полифункциональных молекул, обладающих широким спектром биологических свойств, среди которых есть вещества-феромоны насекомых-вредителей и низкомолекулярных биорегуляторов, представляющих интерес для биологов и востребованных в сельском и лесном хозяйстве. Следует отметить, что синтез аналогов природных молекул дает возможность искусственно расширять или сужать спектр их биологического действия, и синтетическая органическая химия нуждается в повышении эффективности, упрощении и удешевлении известных подходов и методик, в пополнении арсенала методов для препаративного получения необходимых для народного хозяйства целевых соединений. Эта задача успешно решается в представленном исследовании - разработанные Минеевой И.В. эффективные схемы синтеза новых соединений расширяют сферу применения 2-замещенных аллилбромидов в области тонкого органического синтеза.

Характеризуя работу в целом, следует отметить, что это законченное фундаментальное научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне. Сформулированные в автореферате выводы являются обоснованными и аргументированными. Полученные результаты имеют не только важное научное значение, но представляют также практическую ценность.



Результаты диссертационной работы были представлены в виде 34 статей в рецензируемых журналах, а также на научных конференциях и симпозиумах различного уровня.

По объему представленных материалов, их научно-практической значимости, актуальности, публикациям и современному систематическому подходу диссертационная работа соответствует всем требованиям для присвоения соискателю Минеевой И.В. учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

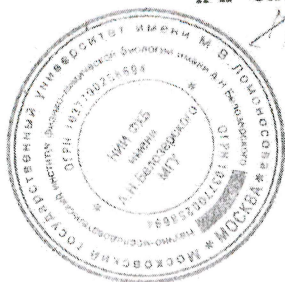
12 июня 2023 г.

Доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник
Научно-исследовательского института физико-химической биологии
имени А.Н. Белозерского
Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова



Л.А. Новикова

ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ
ЗАВ.КАНЦЕЛЯРИЕЙ
Н.Н. СИДОРОВА



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Минеевой Ирины Владимировны «2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов», представленной на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 — Органическая химия

Диссертационная работа И.В. Минеевой посвящена решению актуальной проблемы поиска новых способов получения полифункциональных молекул, содержащих активный аллилбромидный фрагмент и вовлечение их в ряд превращений с нуклеофильными и электрофильными реагентами. Эти соединения сами по себе или как исходные для получения более сложных веществ интересны с точки зрения исследования их биоактивности.

Экспериментальные и теоретические исследования диссертационной работы выявить принципиальную возможность синтеза ряда природных биоактивных соединений, таких как неопелтолид, лаулималид, дактилолид, зампанолид, форбоксазолы, амфидинолиды, тетрагидролипстатин, массоя-лактон, дигидрокаваин и многие другие. Подходы к синтезу, разработанные в данной работе, могут быть использованы при получении новых аналогов природных молекул, потенциально обладающих высокой биологической активностью.

Актуальность работы и ее практическая значимость среди прочего определяется потребностью лесного и сельского хозяйства в феромонах насекомых-вредителей, а также потребностью медицины в разработке новых противоопухолевых препаратов.

Полученные автором результаты будут иметь не только фундаментальное значение, но и, по всей видимости, ощутимую практическую значимость. Следует отметить, что диссертантом была проделана большая экспериментальная работа, исследования проведены на высоком научном уровне, с привлечением современных методов синтеза и физико-химических методов анализа, что свидетельствует о профессиональном уровне автора. Исследования хорошо опубликованы в виде научных статей (34 статьи) и апробированы на нескольких конференциях и симпозиумах в Республике Беларусь и Российской Федерации (3 статьи и 19 тезисов докладов в сборниках материалов научных конференций), а также отмечены рядом наград, в т.ч. малой премией под эгидой РАН и МАИК «Наука/интерпериодика» за лучшую публикацию в

издаваемых ею журналах (диплом визирован президентом РАН, академиком В.Е. Фортовым), что дополнительно подтверждает высокий уровень исследований.

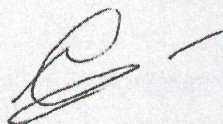
Замечаний по автореферату не имею, однако отмечу наличие небольшого количества опечаток и лингвистических неточностей, например:

1. Стр. 20 – «разделенных колоночной хроматографией» (в слове разделенных пишется две буквы «н»)
2. Стр. 14 – «Диастереоселективное восстановление лактона» (в слове восстановление пишется две буквы «с»).
3. На стр. 11 допущена фраза «Получая эфир 77 из соединения 71a, возможна реализация синтеза оптически активного ипсенола (R)-53.», которая не соответствует правилам русского языка. Правильные варианты – «**Получая** эфир 77 из соединения 71a, **мы показали возможность** реализации синтеза оптически активного ипсенола (R)-53.» или «**При получении эфира** 77 из соединения 71a **возможна** реализация синтеза оптически активного ипсенола (R)-53.» Кроме того, в этом месте почему-то соединение 77 не выделено жирным шрифтом, как остальные соединения в работе.
4. Стр. 6., внизу – Вероятно, пропущен предлог или другое слово, в результате чего фраза «так и нуклеофильных строительных блоков в соответствии применяемыми реагентами и стереохимической индукцией, реализуемой при формировании асимметрических центров» становится малопонятной.

Особый интерес вызывает раздел работы, связанный с синтезом новых гетероциклических соединений и современными расчетами методами *in silico* потенциальных биологически значимых свойств. В то же время, хотелось бы выразить пожелание, что в дальнейшей работе автор рассмотрит возможность проверки биологической активности и аффинности полученных им синтетических соединений на реальных белках и ферментах *in vitro* и/или *in vivo* и не ограничится применением докинга, поскольку широко известно, что в некоторых случаях данный метод приводит к получению ложноположительных результатов, которые желательно проверять непосредственно в эксперименте. Аналогично, в автореферате было бы здорово увидеть хотя бы для единичных примеров визуализированные результаты докинга синтезированных автором соединений в активные или аллостерические центры белков-мишеней. Высказанные моменты являются исключительно пожеланиями и не умаляют значимости диссертационной работы Минеевой И.В.

Исходя из материалов автореферата по уровню публикаций, актуальности, новизны, практической значимости результатов и объему проведенного исследования считаю, что автор диссертационной работы «2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе природных биоактивных соединений и их фрагментов» Минеева И.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности «02.00.03 – органическая химия», а сама работа соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь.

Руководитель группы белок-белковых взаимодействий
Института биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН,
доктор биологических наук



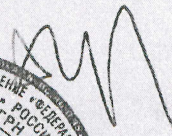
Николай Николаевич Случанко

2.6.23

Адрес: 119071, Российская Федерация
г. Москва, Ленинский проспект, д.33, стр. 2
Тел.: +7 (495) 954-52-83
E-mail: nikolai.sluchanko@mail.ru

Подпись д.б.н. Н.Н. Случанко заверяю

Ученый секретарь ФИЦ Биотехнологии РАН
Кандидат биологических наук



А.Ф. Орловский

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Минеевой Ирины Владимировны
**«2-Замещенные функционализированные аллилбромиды в синтезе
природных биоактивных соединений и их фрагментов»**,
представленной на соискание учёной степени доктора химических наук
по специальности 02.00.03 — Органическая химия

Актуальность диссертационной работы Минеевой И.В. обусловлена созданием оригинальных схем синтеза ряда биоактивных природных соединений, востребованных в лесном хозяйстве, медицине и фармакологии Республики Беларусь. Благодаря открытию удобного синтетического метода раскрытия сульфонатов циклопропанолов через катионную циклопропил-аллильную перегруппировку 2-замещенные аллилбромиды (АБ) стали доступными объектами для практики тонкого органического синтеза. Предложенные диссертантом методы получения АБ менее сложные в реализации, не имеют ограничения по применимости к субстратам с различными защитными группами и реакционными центрами. Тем самым синтетические возможности АБ и получают широкое применение в органическом синтезе для получения новых соединений и модификации известных за счет применения ресурса функциональных групп, присутствующих в АБ.

В результате выполнения диссертационных исследований были разработаны новые подходы к синтезу ряда феромонов насекомых, чья практическая востребованность в вопросах биорационального природопользования не вызывает сомнений. Синтезированы фрагменты цитотоксических макролактонов и гетероциклических соединений на основе энантиоселективных и диастереоселективных реакций аллилирования альдегидов, кетонов, азометинов разных структурных типов, проведена оценка потенциальных биологических и фармакологических свойств многих соединений современными методами *in silico*.

Диссертационная работа представляет собой удачное сочетание научной и практической значимости, хорошо спланирована, имеет четко сформулированные задачи, результаты опубликованы полностью.

Следовательно, работа Минеевой И.В. по содержанию и объему, актуальности, научной новизне, практической значимости и уровню апробации в научном сообществе отвечает требованиям ВАК Беларуси к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности «02.00.03 – органическая химия».

Зав. отделом витаминологии и нутрицевтики ГП «Институт
биоорганической химии НАН Беларуси»

член-корреспондент, профессор, д.б.н.

Мойсеёнок А.Г.

Личную подпись
удостоверяю:

Старший инспектор по кадрам

22.06.2023

Институт биоорганической химии НАН Беларуси		
26	06	2023
№	793	

Отзыв на автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук Минеевой Ирины Владимировны.

Уважаемые члены Совета!

Все, ученые прекрасно понимают необходимость подготовки кадров высшей квалификации для нашей страны. Наличие ученых высокой квалификации особенно актуально в настоящее время, поскольку в условиях санкционного давления и ограничения доступа к мировым технологиям необходимо активно создавать, развивать и продвигать отечественные разработки. И мы всеми силами должны стремиться к поддержанию отечественной науки на самом высоком уровне! Поэтому диссертационная работа Минеевой Ирины Владимировны на соискание ученой степени доктора химических наук привлекает к себе пристальное внимание.

Автореферат представленной работы выглядит объемно и цельно. Однако возникает ряд вопросов, которые хочется озвучить членам совета по защите диссертаций. Большинство научных публикаций, представленных в работе и описывающих синтез целевых соединений сложного строения, выполнены одним автором. Должной экспертной оценки качества и достоверности результатов со стороны кафедры органической химии, на базе которой выполнялось представляемое исследование, не проводилось. Можно уверенно говорить об этом, поскольку я много лет работал на кафедре, в том числе и в годы выполнения представленной работы и продолжаю тесно общаться с действующими сотрудниками кафедры. Научным консультантом является ведущий ученый Республики Беларусь в области биохимии, но не специалист в органическом синтезе, что также говорит о невозможности объективного контроля за подлинностью и достоверностью результатов.

Эти сомнения были публично высказаны кандидатом химических наук Бекишем А.В. в рамках рассмотрения диссертационной работы в оппонировующей организации. Настораживает полученный ответ: по сути отказ соискателя представить первичные данные (в электронном виде) спектров ЯМР конечных и ключевых соединений для подтверждения структуры сложных органических соединений, синтеза которых выносятся на защиту.

Поэтому, предлагаю Совету по защите диссертаций провести дополнительную экспертную оценку результатов, выносимых соискателем на защиту: запросить у соискателя электронные файлы (так называемые «фиды») ^1H и ^{13}C ЯМР спектров конечных и ключевых соединений, а также оценить соответствие указанных спектров предполагаемой структуре, заявленной чистоте и описанию в диссертации. Ведь достоверность результатов - это основа научного знания и возможности их дальнейшего применения на практике.

В противном случае мы будем вынуждены признать, что достоверность значительной части представленных в работе научных данных ни кем из специалистов кроме соискателя не проверялась.

С уважением,

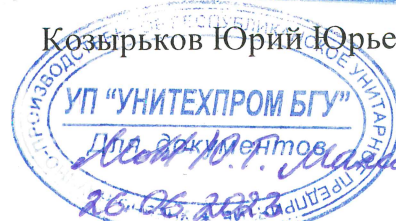
Кандидат химических наук,
доцент



Подпись Козырькова Ю.Ю. заверено

Институт биоорганической химии НАН Беларуси		
27	06	2023
№	801	

Козырьков Юрий Юрьевич



Вост. И. Г. Мажневская
26.06.2023