

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета Д 002.222.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., проф. Маховой Н. Н. (председатель), д.х.н., проф. Ракитина О. А., д.х.н., проф. Пивницкого К. К., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Сухановой Анны Андреевны «Асимметрический синтез производных изопреноидных кислот с помощью хиральных вспомогательных групп и органокатализаторов»** (научный руководитель – д.х.н., проф. Злотин С. Г.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия, установила:

Диссертационная работа Сухановой А. А. «Асимметрический синтез производных изопреноидных кислот с помощью хиральных вспомогательных групп и органокатализаторов» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность работы.

Производные карбоновых кислот, содержащие в своем составе углеводородные цепи, построенные из родственных изопрену фрагментов C₅, часто проявляют полезные виды биологической активности. В ряду ациклических изопреноидных кислот синтезированы вещества, обладающие свойствами феромонов насекомых, инсектициды, соединения, характеризующиеся ранозаживляющей, антиульцерогенной, противоопухолевой и рядом других типов фармакологической активности. Лекарственные препараты на основе синтетических изопреноидов, как правило, сочетают ценные лечебные свойства с отсутствием вредных побочных эффектов, что, по-видимому, объясняется структурным сходством этих соединений с природными веществами, в частности, с витаминами групп А, Е и К.

Являясь аналогами природных соединений, некоторые синтетические изопреноиды, в том числе производные геранилуксусной кислоты цигерол и метапрогерол, обладают ранозаживляющим и антибактериальным действием и применяются для лечения травматических и ожоговых повреждений тканей и острого инфаркта миокарда. Кроме того, недавно было обнаружено, что метапрогерол или его аналоги ускоряют регенерацию тканей и лечение травм различных органов с помощью инъекций мезенхимальных стволовых клеток (клеточная терапия).

Однако цигерол и метапрогерол, несмотря на то, что они хиральны, получают и используют в виде рацематов. Поскольку известны примеры различной биологической активности энантиомеров лекарственных препаратов, актуальной является задача получения энантиочистых форм указанных соединений и раздельное изучение их биологических свойств. Проблема усложняется тем, что содержащие протяженные изопреноидные углеводородные цепи соли пренилуксусных кислот с хиральными аминами, как правило, представляют собой маслообразные вещества и их разделение на диастереомеры с помощью кристаллизации невозможно. Асимметрический синтез энантиомерно обогащенных α,α -диалкилзамещенных производных уксусной кислоты, содержащих геранильную или пренильную группу, трудно реализовать с помощью весьма эффективного в других случаях метода энантиоселективного каталитического гидрирования соответствующих производных акриловой кислоты. Этот метод обычно не отличается высокой хемоселективностью и не позволяет сохранить другие, присутствующие в молекуле, кратные связи.

В качестве возможных путей получения энантиомерно обогащенных препаратов цигерол и метапрогерол и их аналогов, мы решили применить другие химические способы формирования хиральности в α -положении к карбоксильной группе, такие как стереоселективное α -алкилирование

производных карбоновых кислот, кинетическое разделение рацемических карбоновых кислот на энантиомеры, а также хроматографическое разделение диастереомерных продуктов взаимодействия рацемических кислот с вспомогательными хиральными реагентами. Кроме того, весьма перспективным представляется подход, включающий предварительное создание стереогенного центра в β -положении к сложноэфирной группе с помощью органокатализитической асимметрической реакции Михаэля и последующие реакции диастереоселективного α -алкилирования. Энантиомеры медицинских препаратов цигерол и метапрогерол и их близких структурных аналогов ранее не были известны.

Новизна работы

Впервые получены геометрически однородные (*S*)- и (*R*)-энантиомеры 2-циклогексил-5,9-диметилдека-4,8-диеновой кислоты (цигерола), в которых интернальная двойная связь в изопреноидной группе имеет *E*- или *Z*-конфигурацию, и определена их абсолютная конфигурация.

Осуществлен энантиоселективный синтез неизвестных ранее циклических аналогов метапрогерола – производных пирролидин-2-она, содержащих изопреноидные группы в положениях 1 и/или 3 пирролидинового кольца, ключевой стадией которого является асимметрическое присоединение эфиров малоновой кислоты к α -нитроолефинам, катализируемое хиральным третичным амином, содержащим фрагмент 1,2-диаминоциклогексана и тиомочевинную группу.

Практическая значимость

Разработанные методики разделения цигерола на энантиомеры и асимметрического синтеза аналогов метапрогерола можно использовать для их получения в количествах, необходимых для детального изучения фармакологически свойств энантиомеров. Кроме того, эти методы могут быть полезны для получения других энантиомерно чистых карбоновых кислот

изопреноидного ряда, в том числе аналогов природных соединений и хиральных биологически активных веществ.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ЯМР ^1H , ^{13}C а также ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), а в случае хиральных соединений – данными ВЭЖХ и значениями углов оптического вращения. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме работы. Соискатель самостоятельно планировал и выполнял описанные в диссертации химические эксперименты. Диссертант обрабатывал и интерпретировал полученные физико-химическими и спектральными методами данные и с их помощью устанавливал строение полученных соединений. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание** работы.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Соискатель имеет 7 публикаций, все по теме диссертации. Из них **4 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК**, три публикации

вошли в сборники тезисов докладов, представленных на всероссийских и международных конференциях.

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа «Асимметрический синтез производных изопреноидных кислот с помощью хиральных вспомогательных групп и органокатализаторов» Сухановой А. А. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Сухановой А. А. к защите на диссертационном совете ИОХ РАН Д 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., проф. Малеев В. И., Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН и д.х.н. Кудрявцев К. В., Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова) и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение профессионального образования «Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева») выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Сухановой А. А. по теме «Асимметрический синтез производных изопреноидных кислот с помощью хиральных вспомогательных групп и органокатализаторов» принято 26 июля 2018 года на заседании диссертационного совета Д 002.222.01.

д.х.н., проф. Махова Н. Н.

д.х.н., проф. Ракитин О. А.

д.х.н., проф. Пивницкий К. К.

Подписи д.х.н., проф. Маховой Н. Н. (председатель), д.х.н., проф. Ракитина О. А., д.х.н., проф. Пивницкого К. К. заверяю.

Ученый секретарь ИФХ РАН, к.х.н.

И. К. Коршевец

26.07.2018 г.

