

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сухановой Анны Андреевны на тему «Асимметрический синтез производных изопреноидных кислот с помощью хиральных вспомогательных групп и органокатализаторов», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Насколько позволяет судить автореферат, диссертационная работа Сухановой Анны Андреевны на тему: «Асимметрический синтез производных изопреноидных кислот с помощью хиральных вспомогательных групп и органокатализаторов» выполнена в междисциплинарном поле. В данном случае мы видим наглядный пример того, как решение конкретных практических задач из области химии лекарств, требует развития и разработки новых подходов, составляющих суть работы, с точки зрения органической химии. Не секрет, что Food and Drug Administration уже жёстко регламентирует тот факт, что при возможности существования двух и более оптических изомеров у молекулы субстанции лекарственного вещества, должны выделяться в чистом виде и применяться в составе лекарственной формы лишь наиболее активный и наименее токсичный из них. В том же фарватере идет и мировая фармацевтическая индустрия в целом. Также хорошо известен тот факт, что стоимость субстанции лекарственного вещества в нативной форме должна составлять лишь ~10% стоимости той же субстанции в составе готовой лекарственной формы, чтобы выпуск и реализация препарата были оправданы с экономических позиций. Суммируя два приведенных выше тезиса напрашивается вывод о критическом значении доступных путей синтеза отдельных энантиомеров лекарственных веществ для одновременного решения обозначенных задач. Эта проблема, применительно к объектам диссертационного исследования Сухановой А.А. лежит в полной мере в плоскости органической химии.

Известно, что классическими методами получения индивидуальных энантиомеров органических соединений являются: направленный стереоселективный синтез (химический или микробиологический), кинетическое разделение рацемических смесей, фракционная кристаллизация диастереомерных солей (если существование таковых возможно) или препаративная хиральная хроматография. Последний метод является наиболее дорогостоящим, а потому оправдывает себя лишь в очень узком спектре случаев. Фракционная кристаллизация диастереомерных солей, это – классика жанра, но метод бывает часто сопряжён со значительными потерями вещества при перекристаллизации.

В рамках разработки методов получения энантиомерно чистых цигерола и энантиомерно обогащенного метапрогерола основанных на кинетическом разделении оптических изомеров в случае первой субстанции и асимметрическом синтезе в случае второго соединения. Актуальность выполненной работы, в этом контексте, несомненна, равно как и выбор модельных объектов исследования представляется вполне аргументированными.

В ходе проделанной работы автором были выделены и впервые охарактеризованы индивидуальные оптические изомеры цигерола, экспериментально установлена их абсолютная конфигурация. Кроме этого, наряду с получением энантиомерно обогащенного метапрогерола выполнен синтез не описанных ранее в литературе структурных аналогов этого вещества.

При этом, краеугольным камнем предложенной методики синтеза явилась асимметрическая реакция Михаэля с участием малонового эфира, как *CN*-кислотного компонента и нитроолефинов – как электронодефицитных ненасыщенных реагентов. Обращает на себя внимание также выбор оптически деятельных катализаторов на основе пролинола, модифицированных хинных алкалоидов и некоторых других нетривиальных азотистых оснований.

О признании результатов работы свидетельствует наличие у соискателя публикаций в профильных научных журналах, входящих в перечень ВАК РФ и индексируемых базами данных Scopus и Web of Science. При этом, журналы, в которых опубликованы результаты работы относятся к Q2 по JCR. Апробация результатов работы была выполнена в рамках соответствующих научных конференций, как всероссийских, так и международных, и сомнений не вызывает.

Несмотря на общую положительную оценку работы, при ознакомлении с авторефератом возникли некоторые вопросы и замечания.

1. Выполненное исследование имеет ярко выраженный элемент практической значимости. Тем не менее, у соискателя отсутствуют объекты интеллектуальной собственности и заявки на них. С чем это связано?

2. В качестве конденсирующего агента в реакциях *O*-ацилирования автором систематически используется комбинация 4-(диметиламино)пиридина с *N,N*-дициклогексилкарбодиимидом в дихлорметане. Известно, что DMAP является высокотоксичным соединением, ДЦК – активным контактным аллергеном, а дихлорметан – канцерогенным растворителем, который не рекомендуется для применения согласно Green Solvent Guide. В этой связи возникает вопрос о возможности замены указанных реагентов более безопасными аналогами, так как речь, все же, идёт о получении субстанций лекарственных препаратов и соблюдении стандартов GLP. Какие альтернативы указанным субстанциям мог бы предложить соискатель?

3. Для получения рацематов веществ **1a** и **1b** автор использует двустадийную схему, основанную на α -С-алкилировании этилового эфира циклогексануксусной кислоты с последующим омылением продуктов реакции и выделением целевых веществ из их калиевых солей. Вопрос: почему автор не упростил себе задачу и не провел прямое α -С-алкилирование реактива Иванова, полученного обработкой циклогексануксусной кислоты избытком подходящего литирующего реагента или реактива Хаузера?

Несмотря на заданные вопросы и сделанные замечания, работа Анны Андреевны, несомненно, заслуживает положительной оценки. Она в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335) на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия», а ее соискатель достоин присуждения искомой степени кандидата химических наук.

Доктор химических* наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.16 – Медицинская химия), кандидат фармацевтических наук (специальность 15.00.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), заведующий кафедрой «Органическая химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет» (ВолгГТУ), профессор

Адрес: 400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, д. 28

Телефон: +7(8442)24-81-35

e-mail: maxim.nawrozkij@vstu.ru

Навроцкий Максим Борисович

