Председателю диссертационного совета Д 002.198.02 при УФИЦ РАН д.х.н., проф., академику РАН Юнусову М.С.

Заключение экспертной комиссии диссертационного совета Д.002.198.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

от « 1 » <u>шилем</u> 2019 года по ознакомлению с диссертационной работой Давыдовой Анны Николаевны, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Председатель комиссии – д.х.н., проф. Мифтахов Мансур Сагарьярович Члены комиссии: д.х.н., проф. Докичев Владимир Анатольевич д.х.н., проф. Халилов Леонард Мухибович

Комиссия диссертационного совета Д.002.198.02, ознакомившись с диссертационной работой младшего научного сотрудника лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Давыдовой Анны Николаевны на тему «Левоглюкозенон в синтезе соединений, содержащих фрагменты элеутезидов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — «Органическая химия», пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Важным направлением современного органического синтеза является разработка методов получения природных биологически активных соединений, определение их фармакофорных групп и создание на этой основе новых доступных и эффективных аналогов специфического действия. Синтезы подобных аналогов актуальны как для развития методологии тонкого органического синтеза, так и в плане изучения взаимосвязи

структура-активность. В этом отношении важное значение приобретает разработка схем синтеза и изучение биологических свойств элеутезидов - «морских» дитерпеновых классу соединений. обладающих метаболитов, относящихся K уникальному сохранения действием. Главным условием таксолоподобным цитотоксическим цитотоксических свойств элеутезидов является наличие N-метилурокановой боковой цепи. Проблема синтеза этих практически важных соединений может быть значительно упрощена путем получения более доступных и близких по строению их секо-производных при сохранении профиля биологической активности у полученных аналогов. Вместе с этим, использование в качестве исходного соединения левоглюкозенона, получаемого путем пиролиза целлюлозосодержащих материалов и уже зарекомендовавшего себя надежной хиральной основой в синтезе ряда природных соединений, перспективно как в методологическом отношении, так и в плане раскрытия синтетического потенциала этого уникального енона.

Диссертационное исследование Давыдовой А.Н. посвящено разработке на основе левоглюкозенона методов синтеза хиральных соединений, содержащих в своей структуре фрагменты элеутезидов. Результаты исследований будут способствовать выявлению более доступных биомиметиков элеутезидов, а полученные хиральные соединения, помимо использования в синтезе элеутезидов и его аналогов, применимы для получения широкого круга биологически активных соединений.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад Давыдовой А.Н. состоит в непосредственном участии в проведении синтетических экспериментов, обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, приведенных в диссертационной работе, подготовке научных статей, тезисов к публикации, апробации работы и написании диссертации.

К.х.н., Шарипов Б.Т. (научный руководитель) — непосредственное руководство при планировании и выполнении работы, интерпретации и обсуждении экспериментальных данных, написании статей и других публикаций.

Д.х.н., проф. Валеев Ф.А.– научные консультации при планировании работы и обсуждении результатов.

К.х.н., Салихов Ш.М. – запись и обсуждение спектральных данных.

В совместных публикациях: *1*. Б.Т. Шарипов, А.А. Першин, А.Н. Пилипенко, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. – 2013. – Т.49. – С.1460-1468. и *2*. А.N. Davydova, A.A. Pershin, B.T. Sharipov, F.A. Valeev // Mendeleev Communications. –

2015. — V.25. — P.271-272.; Давыдовой А.Н. принадлежат результаты и выводы, посвященные синтезу 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов; в диссертационной работе на тему «Синтез аналогов по циклу А элеутезидов, дитерпеновых «морских» (2016 г.) Першину А.А. принадлежат результаты, посвященные полному синтезу аналогов элеутезидов по циклу А.

Таким образом, в диссертации Давыдовой А.Н. на тему «Левоглюкозенон в синтезе соединений, содержащих фрагменты элеутезидов» отсутствуют заимствованный материал и результаты научных работ, выполненных соискателем ученой степени в соавторстве, без ссылок на соавторов.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Результаты, полученные в диссертационной работе, удовлетворяют необходимым критериям воспроизводимости и получены с использованием современных физико-химических методов исследования на сертифицированном оборудовании. Высокая достоверность результатов работы не вызывает сомнений и подтверждается данными, полученными с применением современных методов идентификации: ¹H-, ¹³C- ЯМР, ИКспектроскопии, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹³C HSQC), массспектрометрии.

4. Научная новизна и практическая значимость

В работе впервые на основе левоглюкозенона разработаны методы синтеза соединений, содержащих хиральные структурные фрагменты элеутезидов, а именно: функционализированных производных ментана; 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов; 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов; блока C^3 - C^8 элеутезидов; а также комбинированных производных, имеющих остаток N-метилурокановой кислоты.

На основе реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,4-дизамещенными 1,3-диенами различной функциональности разработаны методы получения новых оптически активных аннелированных с углеводным фрагментом циклогексанов, в том числе высокофункционализированных производных ментана — соединений, перспективных для использования в синтезе природных "ментаноидов". Обнаружен первый случай эпимеризации в α-положении к кетогруппе аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами.

Установлено, что региоселективность [4+2]-циклоприсоединения к левоглюкозенону несимметричных 1,4-дизамещенных 1,3-диенов зависит от электронодонорной

способности заместителей в диене. С повышением относительной донорной способности в ряду $CH_2OAc < CH_3 < CHMe_2$ увеличивается и доля циклоаддукта с расположением данного заместителя при C^6 .

Разработан эффективный метод окисления по Байеру-Виллигеру аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами с получением хиральных бутан-4-олидов 2,3-*цис*аннелированных с циклогексеновым, метилциклогексеновым, норборненовым и бицикло[2.2.2]окт-2-еновым кольцом. Впервые для проведения реакции Байера-Виллигера при окислении 30%-H₂O₂ предложена H₃PO₄ в качестве катализатора.

Решена проблема синтеза подверженных легкой ароматизации 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов, содержащих в α-положении гидроксиметильную группу в боковой цепи, путем построения на конечных стадиях 2,5-дигидрофуранового кольца в соединениях с блокированной гидроксиметильной группой.

По результатам скрининга биологической активности определено, полученные на основе метилированные левоглюкозенон и его гидроксиметилтиометильные производные, а также ментаноиды обладают выраженной фунгицидной активностью по отношению к фитопатогенным грибам Rhizoctonia solani.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Материалы диссертации полностью отражены в 17 публикациях, в том числе в 6 статьях в рецензируемых изданиях из Перечня ВАК РФ. Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней, выполнены.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

- 1. Шарипов, Б.Т. Элеутезиды и их аналоги IV. Синтез базового (1*R*,5*R*,6*S*)-6-(1,3-дитиан-2-ил)-1-гидроксиэтил-5-метил-3-ена и его ТВS-О-производного / Б.Т. Шарипов, А.А. Першин, **А.Н. Пилипенко (Давыдова)**, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. 2013. Т.49. С.1460-1468.
- 2. **Пилипенко** (Давыдова), А.Н. Элеутезиды и их аналоги VII. Получение производных ментана из левоглюкозенона и (2*E*,4*E*)-гекса-2,4-диенилацетата по реакции Дильса–Альдера / А.Н. Пилипенко (Давыдова), Б.Т. Шарипов, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. 2014. Т.50. С.1516-1522.
- 3. Шарипов, Б.Т. Элеутезиды и их аналоги VIII. Получение производных ментана из левоглюкозенона и (2E,4E)-6-метилгепта-2,4-диенилацетата по реакции

- Дильса—Альдера / Б.Т. Шарипов, **А.Н. Пилипенко (Давыдова)**, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. 2014. Т.50. С.1642-1648.
- 4. **Davydova**, **A.N.** Synthesis of chiral 2,3-*cis*-fused butan-4-olides from levoglucosenone–1,3-dienes Diels-Alder adducts / A.N. Davydova, A.A. Pershin, B.T. Sharipov, F.A. Valeev // Mendeleev Communications. 2015. V.25. P.271-272.
- 5. Давыдова, А.Н. Элеутезиды и их аналоги IX. Синтез С³-С⁸ элеутезидного блока из левоглюкозенона / А.Н. Давыдова, Б.Т. Шарипов, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. 2015. Т.51. С.1440-1448.
- 6. Шарипов, Б.Т. Ароматизация 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов и факторы их стабилизации / Б.Т. Шарипов, **А.Н. Давыдова**, Ф.А. Валеев. // Химия гетероциклических соединений. 2018. Т.54. С.403-410.

6. Специальность и отрасль науки, которым соответствует диссертация

Диссертация соответствует отрасли науки «химические науки» и паспорту научной специальности 02.00.03 – «Органическая химия», а именно пунктам:

- 1 «Выделение и очистка новых соединений»;
- 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

7. Ценность научных работ соискателя.

Значимость представленной диссертации не вызывает сомнений и заключается в том, что на основе левоглюкозенона — уникального по своему строению легкодоступного оптически чистого соединения, разработаны методы синтеза ряда хиральных соединений, содержащих фрагменты элеутезидов, применимых для получения широкого круга биологически активных соединений. Получены данные о легкой ароматизации 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов, содержащих в α-положении гидроксиметильную группу в боковой цепи и решена проблема синтеза подобных соединений. Определена региоселективность [4+2]-циклоприсоединения несимметричных 1,4-дизамещенных 1,3-диенов к левоглюкозенону. Проведено биотестирование на цитотоксическую и фунгицидную активности ряда соединений. Положительные результаты исследования показали, что полученные соединения имеют перспективу дальнейших исследований для поиска более доступных биомиметиков элеутезидов.

8. Научная зрелость соискателя

Давыдова Анна Николаевна в ходе выполнения диссертационной работы проявила себя высококвалифицированным специалистом, способным самостоятельно ставить задачи исследования и эффективно их решать. Энергичность, исполнительность и широкий

кругозор позволили ей выполнить большую, содержательную и сложную в методическом плане диссертационную работу. Давыдова А.Н. является зрелым, компетентным специалистом, владеющим необходимыми навыками практической и научной деятельности, по своей квалификации заслуживающим степени кандидата химических наук.

9. Проверка диссертации на наличие заимствованного материала без ссылки на авторов.

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что говорит о соблюдении требований, установленных пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 80.69 % (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются)

заключение:

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация Давыдовой Анны Николаевны «Левоглюкозенон в синтезе соединений, содержащих фрагменты элеутезидов», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - «Органическая химия», представляет собой научноквалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники Текст диссертации, представленной в диссертационный заимствования. Д 002.198.02, идентичен тексту диссертации, размещенной на сайте организации (www.ufaras.ru). Диссертация Давыдовой Анны Николаевны «Левоглюкозенон в синтезе соединений, содержащих фрагменты элеутезидов» может быть принята диссертационным советом Д 002.198.02 к защите по научной специальности 02.00.03 -«Органическая химия».

Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:

Зайнуллин Радик Анварович - доктор химических наук, профессор по кафедре специальной химической технологии, профессор кафедры специальной химической технологии Института экономики и сервиса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (ФГБОУ ВО «УГНТУ»), 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1. тел.: Тел.: +7 (347) 242-03-70, Факс: +7 (347) 243-14-19, сайт: http://www.rusoil.net, e-mail: 5599032@mail.ru, ректор ФГБОУ ВО «УГНТУ» д.ф.-м.н., проф. Бахтизин Рамиль Назифович.

Харитонов Юрий Викторович - доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9. Телефон: (383)330-88-50, Факс:(383)330-97-52, e-mail: khariton@nioch.nsc.ru, сайт: http://web.nioch.nsc.ru, директор НИОХ СО РАН д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна.

Рекомендовать ведущую организацию:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук (ПФИЦ УрО РАН), 614990, г. Пермь, ул. Ленина, д. 13, стр. А. Телефон: + 7 (342) 212-60-08, Факс: + 7 (342) 212-93-77, e-mail: psc@permsc.ru, сайт: http://www.permsc.ru, директор «ПФИЦ УрО РАН» д.т.н., проф., чл.-корр. РАН Барях Александр Абрамович.

Председатель экспертной комиссии:

д.х.н., проф. Мифтахов М.С.

Члены комиссии:

д.х.н., проф. Докичев В.А.

д.х.н., проф. Халилов Л.М.

27 unener 2019

Заключение

о допустимости выявленного объема текстовых совпадений между текстом диссертации и источниками, авторство которых установлено, для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной (квалификационной) работы

по диссертации Давыдовой Анны Николаевны, выполненной на тему: «Левоглюкозенон в синтезе соединений, содержащих фрагменты элеутезидов» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Экспертная комиссия в составе д.х.н., проф. Мифтахова М.С., д.х.н., проф. Докичева В.А., д.х.н., проф. Халилова Л.М. рассмотрела представленный для проведения экспертизы комплект документов в составе:

- 1. Полный текст диссертации в электронном виде.
- 2. Распечатка текста диссертации.
- 3. Автоматический отчет системы «Антиплагиат» о выявленных текстовых совпадениях с указанием ссылок на источники совпадающих фрагментов.

Отчет о выявленных текстовых совпадениях и о количественно оцененной степени близости каждого выявленного совпадения, проведенной в системе Антиплагиат (www.antiplagiat.ru) выявил 19.31 % текстовых совпадений. Содержательная экспертиза текстовых совпадений с учетом ссылок на источники совпадающих фрагментов, детальной информации о совпадающих фрагментах показала, что выявленные совпадения представляют собой цитаты собственных материалов и корректное цитирование источников, с указанием ссылок на них.

Таким образом, на основании анализа информации о совпадающих фрагментах, их источниках и количества оцененной степени близости каждого выявленного совпадения комиссия постановила, что выявленный объем текстовых совпадений 19.31 % допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Давыдовой Анны Николаевны, выполненной на тему: «Левоглюкозенон в синтезе соединений, содержащих фрагменты элеутезидов» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 02.00.03 — «Органическая химия» может считаться полностью оригинальной работой.

Приложение: Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации Давыдовой Анны Николаевны, выполненной на тему: «Левоглюкозенон в синтезе соединений, содержащих фрагменты элеутезидов» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» (система антиплагиат www.antiplagiat.ru).

Пояснения к автоматическому отчету:

- 1. Источники № 6, 11, 15 являются ссылками на научную литературу по данной тематике, оформленными по ГОСТ.
- 2. Источники № 1-5, 7, 9, 14, 18, 19 содержат общепринятые аббревиатуры и расшифровки, часто употребляемые фразы и словосочетания, не являющиеся предметом авторской работы.
- 3. Источник № 13 ссылки на публикации автора диссертации.
- 4. Источник № 8, 10, 12, 16 цитаты из научной литературы, оформленные по ГОСТ.

Председатель экспертной комиссии:

д.х.н., проф. Мифтахов М.С.

Члены комиссии:

д.х.н., проф. Докичев В.А. д.х.н., проф. Халилов Л.М.

Председатель диссертационного совета Д 002.198.02,

д.х.н., проф., академик РАН Юнусов М.С.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 002.198.02,

д.х.н. Фризен А.К.



Отчет о проверке на заимствования №1



Автор: <u>dissovetioh@anrb.ru</u> / ID: 6855117 **Проверяющий:** (<u>dissovetioh@anrb.ru</u> / ID: 6855117)

Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - https://users.antiplagiat.ru

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 1 Начало загрузки: 07.06.2019 12:48:28 Длительность загрузки: 00:00:22 Имя исходного файла: 2019_3_DavydovaAN_disser Размер текста: 6981 кБ Символов в тексте: 279219 Слов в тексте: 35251

Число предложений: 3806

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Последний готовый отчет (ред.) Начало проверки: 07.06.2019 12:48:51 Длительность проверки: 00:00:05 Комментарии: не указано Модули поиска: Модуль поиска Интернет, Цитирование

0%

ЗАИМСТВОВАНИЯ

ЦИТИРОВАНИЯ

ОРИГИНАЛЬНОСТЬ

80 69%



Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа. Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты; общеупотребительные выражения; фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации. Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.

Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.

Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которым шла проверка, по отношению к общему объему документа. Заимствования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

Nº	Доля в отчете	Источник	Ссылка	Актуален на	Модуль поиска
[01]	12,03%	Левоглюкозенон в синтезе соединений иридоидной топологии	http://chem.anrb.ru	02 Окт 2018	Модуль поиска Интернет
[02]	2,11%	Лактондиол Кори и клопростенол в синтезе циклопентеноновых простагландинов	http://w3.chem.anrb.ru	02 Окт 2018	Модуль поиска Интернет
[03]	1,01%	тексты	http://book.uraic.ru	25 Ноя 2017	Модуль поиска Интернет
[04]	1,3%	не указано	http://butlerov.com	08 Окт 2016	Модуль поиска Интернет
[05]	0,21%	Диссертация (1/3)	https://disser.spbu.ru	24 Дек 2017	Модуль поиска Интернет
[06]	0,78%	Сложные эфиры феруловой кислоты: выделение, новые подходы к синтезу и оценк	http://portal.tpu.ru	06 Ноя 2018	Модуль поиска Интернет
[07]	0,3%	$http://web.nioch.nsc.ru/nioch/templates/purity_iii/files/avtoreferats/GromovaMA_diss.p.$	http://web.nioch.nsc.ru	06 Ноя 2018	Модуль поиска Интернет
[80]	0,1%	Синтез бензаннелированных гетероциклических систем на основе каскадных прев	http://d21221705.samgtu.ru	02 Окт 2018	Модуль поиска Интернет
[09]	0,28%	Изоцемброл и п-метилурокановая кислота в синтезе потенциальных цитотоксичес	http://netess.ru	25 Ноя 2014	Модуль поиска Интернет
[10]	0,25%	Диссертация	http://lib.urfu.ru	29 Окт 2017	Модуль поиска Интернет
[11]	0,17%	https://esu.citis.ru/dissertation/UFNNX3JE0BOJARIVJQPPVXBC	https://esu.citis.ru	10 Мая 2018	Модуль поиска Интернет
[12]	0,19%	A Formal Total Synthesis of Eleutherobin Using the Ring-Closing Metathesis (RCM) React	https://doi.org	29 Июл 2018	Модуль поиска Интернет
[13]	0,19%	Публикации	http://w3.chem.anrb.ru	02 Окт 2016	Модуль поиска Интернет
[14]	0,16%	3 К.П. ВОЛЧО, Л.Н. РОГОЗА, Н.Ф. САЛАХУТДИНОВ, Г.А. ТОЛСТИКОВ ПРЕПАРАТИВНАЯ	http://diss.seluk.ru	07 Фев 2017	Модуль поиска Интернет
[15]	0,05%	Стереоконтролируемые внутримолекулярные превращения аддукта левоглюкозе	http://dissland.com	01 Окт 2016	Модуль поиска Интернет
[16]	0,1%	Catalytic, Asymmetric Vinylogous Mukaiyama Aldol Reactions of Pyrrole- and Furan-Bas	https://doi.org	12 Мая 2018	Модуль поиска Интернет
[17]	0%	https://www.mirea.ru/upload/medialibrary/17f/dissertacia_Bragina_NA.pdf	https://mirea.ru	15 Сен 2018	Модуль поиска Интернет
[18]	0,03%	Синтез и противовирусная активность некоторых производных моно-, сескви- и ди	http://ipac.ac.ru	06 Ноя 2018	Модуль поиска Интернет
[19]	0,06%	https://esu.citis.ru/dissertation/S8M6MTSWJRNP9IASWCE8SIEU	https://esu.citis.ru	21 Map 2018	Модуль поиска Интернет
[20]	0%	http://www.chem.msu.ru/rus/theses/2015/2015-03-12-trushkov/fulltext.pdf	http://chem.msu.ru	14 Сен 2018	Модуль поиска Интернет