

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУН Пермского федерального  
исследовательского центра Уральского  
отделения Российской академии наук.

Член-корр. РАН, д.т.н., профессор

Александр Абрамович Барях

27 августа 2019 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального  
исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук  
на диссертационную работу

**Анны Николаевны Давыдовой**

«Левоглюкозенон в синтезе соединений, содержащих фрагменты элеутезидов»,  
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по  
специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Рассмотрев диссертационную работу А.Н. Давыовой «Левоглюкозенон в синтезе  
соединений, содержащих фрагменты элеутезидов» в соответствии с «Положением о  
присуждении учёных степеней», отмечаем следующее.

#### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа А.Н.Давыовой посвящена разработке схем синтеза и,  
частично, биологической активности элеутезидов «морских» дитерпеновых метаболитов,  
обладающих таксолоподобным цитотоксическим действием. Поскольку основным  
фрагментом, определяющим цитотоксическую активность элеутезидов, является N-  
метилурокановая боковая цепь, исследование, направленное на получение близких по  
строению секо-производных при сохранении профиля биологического действия,  
представляется весьма актуальным.

#### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов диссертационных исследований, полученных автором**

Основные достижения диссертанта, отражающие научную значимость работы,  
заключаются в следующем:

Разработан оригинальный метод синтеза соединений, содержащих хиральные структурные фрагменты элеутезидов, таких как функционализированные производные ментана, 2,3-цис-аннелированные бутан-4-олиды, блок C<sup>3</sup>-C<sup>8</sup> элеутезидов;

Разработаны методы получения новых оптически активных циклогексанов;

Установлено, что, региоселективность [4+2]циклоприсоединения несимметричных 1,4-дизамещённых 1,3-диенов к левоглюкозону зависит от характера заместителей в 1,3-диене;

Разработан метод получения хиральных бутан-4-олидов за счёт окисления по Байеру-Виллигеру в присутствии фосфорной кислоты.

Практическая значимость работы состоит в разработке препаративно эффективных подходов к получению ряда хиральных функционализированных производных ментана, а также в разработке синтеза соединений, содержащих фрагменты элеутезидов и N-метилурокановой кислоты и показана выраженная фунгицидная активность ряда продуктов синтеза.

### **Апробация работы**

Материалы работы представлены на одиннадцати Всероссийских с международным участием и Всероссийских конференциях. По материалам диссертации опубликовано 17 научных трудов, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и включенных в Scopus и Web of Science, тезисы 11 докладов в сборниках материалов конференций.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа написана по классической схеме и включает в себя введение, обзор литературы по теме диссертации, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, список цитируемой литературы. Диссертационная работа написана на 165 страницах, содержит 99 схем реакций, 12 таблиц, 11 рисунков и 193 наименований цитируемой литературы.

Во **введении** автор останавливается на актуальности темы исследования, степени её разработанности, цели, научной новизне и теоретической значимости работы.

**Литературный обзор** посвящён современным тенденциям синтеза оптически чистых 2,5-дигидрофuranов, включая их получение из фуранов путём восстановления, окисления кислородом, электрохимическое окисление и другие методы окисления. Кроме того, в литературный обзор включены данные о синтезе путём альдольных конденсаций и родственных реакций сочетания винилогов: циклизация силоксифuranов по Мукаяма, металлоорганический катализ, синтез 2,5-дигидрофuranов из алленов, циклоизомеризация

ацетиленов, реакции метатезиса и рециклизация пиранов в фураны. На основании обзора автор делает вывод о необходимости применения доступных хиральных субстратов для получения соединений элеутезидной топологии.

Обзор построен и написан логично, цитирует как старые, так и недавно опубликованные работы. Структура и объём литературного обзора существенных возражений не вызывают.

Во второй главе (**обсуждение результатов**) дан критический анализ методов синтеза элеутезидов и обосновывается использование оптически чистого левоглюкозенона для получения фрагментов элеутезидов, содержащих N-метилурокановую часть.

Диссертантом установлено, что взаимодействие (-)-ментола со смешанным ангидридом пивалоил-N-метилуроканата приводит к получению соответствующего эфира с высоким выходом.

А.Н. Давыдовой для расширения арсенала базовых соединений проведена реакция Дильса-Альдера между левоглюкозеноном и (2E,4E)-гекса-2,4-диенилацетатом, что привело к получению двух стереоизомерных аддуктов и одного региоизомера. Интересно, что транс-сочленение циклов является первым примером эпимеризации в  $\alpha$ -положении к кето-группе аддукта Дильса-Альдера с диеном в ходе реакции.

Ментановый цикл был сконструирован А.Н. Давыдовой путём защиты кето-группы в виде этилендиоксопроизводного, гидролизом ацетатов и их окислением реагентом Джонса до эфиров соответствующих кислот и обработкой метилмагний йодидом, что привело к получению спиртов, легко разделяемых колоночной хроматографией.

Ментеновый цикл был также получен диссидентом конденсацией изомасляного альдегида и силоксибутадиена с последующей дегидратацией до соответствующего диеналя, его восстановлением и ацилированием, что позволило получить искомый фрагмент по Дильсу-Альдеру. Следует отметить, что автор провёл оптимизацию условий проведения реакции.

Автором установлено также, что взаимодействие 6-метилгепта-2,4-диенилацетата с левоглюкозеноном в условиях сверхвысокого давления (10 000 атм) приводит к смеси пяти продуктов.

Следующим этапом работы А.Н. Давыдовой явилось изучение синтеза ментаноидов, содержащих остаток N-метилурокановой кислоты. Как удалось установить, эфиры N-метилурокановой кислоты легко образуются при нахождении гидроксиметильной группы при C<sup>3</sup>, однако в чистом виде их получить не удалось.

Интересным является факт образования полукуеталя **39** при метанолизе ацетата **31**, что подтверждает нахождение гидроксиметильной группы при C<sup>6</sup>.

А.Н. Давыдовой показано также, что окисление аддуктов левоглюкозенона с диенами под действием перекиси водорода приводит к хорошим выходам гидроксиметильных производных при использовании фосфорной кислоты и, кроме того, проведено сравнение каталитической активности различных кислот и дано объяснение наблюдаемым результатам.

Кроме того, автором установлено, что при синтезе 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещённых-2,5-дигидрофуранов при наличии у C<sup>2</sup> свободной гидроксиметильной группы происходит ароматизация с образованием 2,5-дизамещённых фуранов и элиминирование гидроксиметильной группы. Аналогичные 2,5-дизамещённые фураны образуются и из 2,2,5-триалкил-2,5-дигидрофуранов в результате автоокисления.

Весьма привлекательным является разработанный подход к получению цикла С элеутезидов, в котором формирование 2,5-дигидрофуранового цикла проходит на заключительных стадиях.

Результаты биологических испытаний на цитотоксическую активность показали, что синтезированные уроканаты проявляют активность против рака толстой кишки человека, аденокарциномы гортани и эпителиальной карциноме шейки матки, что подтверждает возможность существования более доступных цитостатиков среди эфиров N-метилурокановой кислоты. Кроме того, у ряда продуктов синтеза выявлена fungicidная активность по отношению к микроскопическим грибам, поражающим сельскохозяйственные культуры.

**Экспериментальная часть** позволяет воспроизвести полученные результаты. Все синтезированные соединения охарактеризованы современным набором физико-химических методов анализа, включая ИК спектроскопию, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C- ЯМР спектроскопию и масс-спектрометрию.

Результаты и их интерпретация сомнения не вызывают.

Выводы соответствуют найденным результатам.

Список литературы соответствует литературному обзору и обсуждению результатов.

**Достоверность** выполненных автором исследований не вызывает сомнений.

**Автореферат диссертации** адекватен её содержанию.

#### **Замечания по диссертационной работе**

По работе имеются мелкие замечания, относящиеся к её оформлению.

1. В работе встречаются опечатки, однако их количество невелико.
2. На с.48 термин «бициклический» относится к аннелированным циклам, а не к метанам.
3. В первой строке на с.49 следовало написать «в последнем разделе», а не «в последней главе». То же касается последнего абзаца на с.68 – «в данном разделе», а не в «данной главе».
4. На с.51 грамматически неправильно построена последняя фраза.
5. На с. 54 во втором абзаце дважды повторено слово «трудоёмок».
6. На с.61 неверно употреблён термин «конверсия реакции» - конверсия наблюдается для превращения того или иного реагента, а не реакции.
7. При обсуждении влияния полярности растворителя возникает вопрос: были ли проведены реакции в среде 2,2,2-трифторэтанола?
8. На с. 69 (и в автореферате с.14) указан MeMnI вместо MeMgI.
9. С.74. Термин «протонированный» относится к иону. Правильнее написать «содержащих связь C-H».

#### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов**

Результаты исследований и выводы работы могут представлять интерес и использоваться в организациях и научных центрах, занимающихся синтезом и исследованием природных соединений: ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Новосибирский Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова.

#### **Заключение**

Оценивая работу в целом, можно заключить, что представленная диссертация является актуальной, логически завершенной научно-квалификационной работой, завершенным, творческим и содержательным исследованием, которое вносит существенный вклад в химию природных соединений.

Указанные замечания не снижают общего весьма благоприятного впечатления от работы и, резюмируя вышесказанное, можно заключить, что диссертационная работа А.Н.Давыдовой «Левоглюкозенон в синтезе соединений, содержащих фрагменты элеутезидов» по своей актуальности, новизне, практической значимости полностью соответствует пунктам 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней» (утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г, а её автор –

Анна Николаевна Давыдова – заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв обсужден на заседании отдела органического синтеза «Института технической химии» УрО РАН, протокол № 9 от 26 августа 2019 г., присутствовало 20 чел. (категории научный персонал).

**Шкляев Юрий Владимирович**

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (02.00.03 – Органическая химия), заведующий отделом органического синтеза «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»).

E-mail: yushka49@mail.ru

Тел.: (342) 237 82 89.

Я, Шкляев Юрий Владимирович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 002.198.02, и их дальнейшую обработку.

«26 августа» 2019 г.

Ю.В. Шкляев

Подпись профессора Ю.В. Шкляева заверяю.

Заместитель директора «ИТХ УрО РАН», д.т.н., профессор

«26 августа» 2019 г.

В.А. Вальцифер

Наименование организации, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук.

Почтовый адрес: 614990, Российская федерация, г. Пермь, ул. Ленина, д. 13а.

Телефон: (342) 212 60 08.

Факс: (342) 212 93 77.

Адрес электронной почты: psc@permsc.ru

Веб-сайт: <http://permsc.ru>