

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу  
Давыдовой Анны Николаевны

### «ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОН В СИНТЕЗЕ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ ЭЛЕУТЕЗИДОВ»

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
научной специальности  
02.00.03 – Органическая химия

**Актуальность выбранной темы.** Значительное внимание к вторичным метаболитам из морских гидробионтов обусловлено обнаружением в их ряду соединений, проявляющих цитотоксическое действие к опухолевым клеткам человека в низких концентрациях. При этом многие из них труднодоступны для фармакологического и клинического тестирования как из-за низкого содержания так и возможности получения их продуцентов в необходимом количестве. Экономически приемлемые методы синтеза этих веществ, как правило, не разработаны из-за сложности их структур и многочисленности в них асимметрических центров. В ряде случаев единственный способ практического приложения указанных природных соединений это получение синтетически доступных их аналогов и родственных им веществ, обладающих минимальным набором функциональных групп молекулы-прототипа, необходимый для сохранения ее типа биологического действия. К числу таких соединений относятся элеутезиды, представляющие дитерпеноиды морского происхождения, которые подобно таксолу оказывают цитотоксическое действие через стабилизацию полимеризации микротубулы. Удобными синтонами в синтезе малодоступных метаболитов могут выступать более простые и доступные природные соединения с функциональными группами и асимметрическими атомами углерода, позволяющие проводить регио- и стереоселективные превращения. Указанным требованиям несомненно удовлетворяет левоглюкозенон на основе которого ранее получены оптически активные соединения различных классов. Поэтому цель настоящей диссертационной работы, сформулированная как «разработка на основе левоглюкозенона методов синтеза новых соединений, сочетающих в своей структуре фрагменты элеутезидов» безусловно является актуальной, а решенные в работе задачи имеют научную и практическую значимость. Актуальность темы подтверждается также тем, что работа поддержана ФЦП в рамках целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013» (госконтракт №14.740.11.0367), грантами РФФИ (гранты № 11-03-97024-р\_поволжье\_a, №14-03-97007-р\_поволжье\_a, №14-03-31367 мол\_a, №17-43-020166 р\_a) и

Президиумом РАН по программе «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов».

**Общая характеристика работы.** Диссертационная работа Давыдовой Анны Николаевны, написанная по традиционному плану, начинается с введения (6 стр.) и литературного обзора «Синтез оптически чистых 2,5-дигидрофуранов» (43 стр.). Следующая глава (31 стр.) состоит из 6 подглав и содержит обсуждение полученных автором результатов по разработке методов и подходов к синтезу новых аналогов элеутезидов на основе левоглюкозенона и данные исследований некоторых из полученных в работе соединений на цитотоксичность и фунгицидную активность. Завершают диссертацию весьма подробная и исчерпывающе заполненная методиками и спектральными характеристиками для всех полученных соединений экспериментальная глава (60 стр.), заключение, выводы (из 6 пунктов) и список литературы (193 наименований). **Во введении** отражена актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи, подчеркнуты научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, приведены положения, выносимые автором на защиту. **Литературный обзор** напрямую связан с основной частью исследовательской работы соискателя и должным образом позволяет понять и оценить обоснованность использованного метода в синтезе оптически активных 2,5-дигидрофуранов в получении аналогов элеутезидов. Автор убедительно показал, что в настоящее время применяется семь основных подходов в синтезе указанного гетероцикла. Это восстановление и окисление фуранов, циклизация силоксифуранов по Мукайма, циклоизомеризация  $\alpha$ -алленовых спиртов и производных пропаргилового спирта, реакция метатезиса диаллиловых эфиров и эфиров акриловой кислоты, рециклизация пиранов. Литературный материал логично структурирован и хорошо проанализирован. Сделано обоснованное заключение о целесообразности использования в синтезе функционализированных оптически чистых 2,5-дигидрофуранов доступных хиральных соединений. **Во второй главе** диссертации, при обсуждении полученных результатов, автор очень подробно и со знанием дела изложил материал собственных исследований. Введение к этой главе сопровождалось логическим обоснованием выбора в качестве исходного соединения левоглюкозенона и подходов по получению на его основе веществ, содержащих в своем составе структурные фрагменты присущие элеутезидам и другим природным биологически значимым вторичным метаболитам. На первом этапе исследована реакция Дильса-Альдера левоглюкозенона с (2*E*,4*E*)-6-метилгепта-2,4-диенилацетатом и (2*E*,4*E*)-гекса-2,4-диенилацетатом. В результате получен ряд новых оптически активных высокофункционализированных производных ментана, при этом впервые обнаружен случай эписмеризации в  $\alpha$ -положение

к кетогруппе в продуктах [4+2]-циклоприсоединения левоглюкозенона с 1,3-диенами. Далее реакцией последних с смешанным ангидридом пивалоил-N-метилуроканата получены соответствующие эфиры N-метилурокановой кислоты. На следующем этапе окислением продуктов [4+2]-циклоприсоединения левоглюкозенона с 1,3-диенами по Байеру-Виллигеру синтезирован ряд хиральных 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов; выявлен структурный фактор в исходных соединениях, оказывающий значительное влияние на выход продукта и время проведения реакции. Предложен путь получения хиральных тризамещенных 2,5-дигидрофуранов, в том числе с остатком N-метилурокановой кислоты. В рамках решения последней задачи показано, что 5-гидроксиметил(формил)-5-метил-2,2-дизамещенные 2,5-дигидрофураны легко подвергаются ароматизации; предложены возможные механизмы этого превращения. Заключительная глава обсуждения результатов посвящена исследованиям биологической активности некоторых полученных соединений. В результате исследования N-метилуроканатов 2,3-*цис*-аннелированных бутанолидов на цитотоксичность к опухолевым клеткам человека выявлены соединения, проявляющие антипролиферативное действие в отношении клеточных линий HEP-2 и HeLa. Показано, что C-2-метильные и C-2-метилтиометильные производные левоглюкозенона, а также некоторые его продукты [4+2]-циклоприсоединения с 1,3-диенами и соединения, полученные на их основе, проявляют фунгицидную активность в отношении *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*.

Глава Экспериментальная часть, содержащая подробное описание экспериментальных процедур, не оставляет сомнения в достоверности полученных результатов, представленных в предыдущих главах.

Завершают работу Выводы, полностью отражающие результаты работы и список цитируемой литературы.

Автореферат полностью отражает содержание работы, не искажает сути проведенных исследований и позволяет сделать те же выводы, что зафиксированы в диссертационной работе.

Считаю, что в ходе выполнения исследования соискатель получил экспериментальный материал, который ***по своей новизне, объёму и качеству является более чем достаточным для кандидатской диссертационной работы.*** Основные результаты, полученные автором, опубликованы в 6 статьях и оформлены в виде тезисов отечественных и международных конференций.

***Практическая значимость*** выполненной работы несомненна и заключается в разработке удобных и эффективных методов и подходов, базирующихся на доступном

левоглюкозеноне, синтеза оптически активных производных ментана, бутан-4-олидов, 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов. Указанные соединения представляют значительный интерес для дальнейшего развития методологии синтеза практически значимых природных соединений и их аналогов.

*Достоверность* полученных экспериментальных данных основывается на методе ЯМР-спектроскопии на ядрах  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$ , ИК-спектроскопии, элементного микроанализа на углерод, водород и азот. Научные положения работы обоснованы и прошли апробацию при подготовке публикаций в рецензируемых журналах и при их представлении в стендовых и устных докладах на международных и национальных конференциях.

Представленная диссертационная работа характеризуется весьма внушительным объемом экспериментальной работы, системным подходом в проведении исследования, ясностью изложения, квалифицированной трактовкой полученных результатов, свидетельствующей о высокой научной и химической эрудиции Анны Николаевны.

Не могу восхититься проведенной высококвалифицированной интерпретацией данных ЯМР-спектроскопии в разных её режимах и вариантах в решении задач по установлению и подтверждению строения продуктов реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с (2*E*,4*E*)-6-метилгепта-2,4-диенилацетатом и (2*E*,4*E*)-гекса-2,4-диенилацетатом, некоторые из которых получены в виде трудноразделимой смеси диастереомеров.

Работа написана хорошим научным языком с минимальными методическими и стилистическими недостатками. Вместе с тем, как у человека, впервые ознакомившегося с настоящей работой, по некоторым моментам возникли вопросы или недопонимание:

1. Реакции [4+2]-циклоприсоединения левоглюкозенона с (2*E*,4*E*)-гекса- и (2*E*,4*E*)-6-метилгепта-2,4-диенилацетатами проводили при высоких температурах, а также с использованием условий с повышенным давлением. При этом структура диенофила, включающего карбонильную группу, сопряженную с двойной связью указывает на возможность проведения обсуждаемых реакций в условиях катализа кислотами Льюиса. Последние позволили провести целевые реакции с высокой регио- и селективностью и высоким выходом продуктов при значительно более мягких условиях. В связи с этим возникает вопрос, почему автором для проведения целевых превращений не использовались кислоты Льюиса.

2. В диссертации встречаются не корректные термины и выражения: цитотоксическая активность (такой активности не существует); метиловый эфир хиральной фурановой кислоты применительно к соединению **121** (это эфир фуранкарбоновой кислоты но не метиловый); алленолы (это спирты с гидроксильной группой непосредственно связанной с атомом углерода аллена) применительно к

соединениям **191**, **194**, **194а,б**, **202а,б** и **206**; аддукты **144** с хорошими энантиоселективными свойствами (не корректно использовать энантиоселективные свойства по отношению к соединению).

3. Замечания по схемам: из схемы 1.3 и ее описанию в тексте работы не ясно какой из двух диастереомеров образуется с большим выходом; в схеме 1.43 приведены три четко определенных реакции, в связи с чем не ясно о каких 11 примерах идет речь, к схеме 1.44 аналогичный вопрос; из схемы 1.58 не понятно как из прохирального соединения **208** получили оптически чистый продукт **209**.

4. Замечания по оформлению экспериментальной части: для смеси соединений **37** и **38** приведены спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  для одного индивидуального соединения, при этом не ясно для кого из них, и почему отсутствуют аналогичные данные для другого; при описании спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  для ряда соединений используется различная система идентификации протонов и атомов углерода соответствующей группы, так в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **63а,б**, **65а,б**, **66а,б**, **67а,б**, **70** и **71** протоны метиленовой группы обозначены как  $\text{CH}_2$ , а в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соответствующий атом углерода приведен как  $\text{C}^{1'}$  (в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **13-17**  $\text{C}'\text{H}_2$  группам в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соответствует атомы углерода  $\text{C}^{4'}$  и  $\text{C}^{5'}$ , а в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **103** протонам двойной связи, обозначенных с помощью символа  $\text{CH}=\text{}$ , соответствуют в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  атомы углероды  $\text{C}^6$  и  $\text{C}^5$ ).

5. Замечания по спектрам ЯМР  $^1\text{H}$ : отсутствуют в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **42** и **43** сигнал протонов метильной группы имидазола, соединения **90** сигнал одного протона фенильного заместителя, соединения **92** сигналы протонов двух метильных групп; в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5R-100a** и **5S-100b** протоны двойной связи в дигидрофурановом фрагменте имеют идентичную нумерацию -  $\text{H}^4$ ; в протонном спектре соединения **25** отсутствуют сигналы протонов  $\text{H}^{10}$ , на одну метильную группу больше чем в структуре и ошибка в нумерации атомов  $\text{H}^{6'}$  и  $\text{H}^{6''}$ ; в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **39** присутствуют два протона по номером 6 при отсутствии протона  $\text{H}^5$ , соединений **20** и **21** представлены четыре протона по номером 4' при отсутствие протонов  $\text{H}^{5'}$ .

6. Замечания по спектрам ЯМР  $^{13}\text{C}$ : для соединения **34** не приведен спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ; для соединений **8** и **10-12** не выполнено отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ ; в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **5**, **52** и **54** отсутствует сигнал карбонильного атома углерода.

7. Текст диссертации содержит небольшое число опечаток и неточностей: в схеме 1.8 ошибка в стереохимии бис(метоксиметил)пирролидинового фрагмента в структуре соединения **27**; 3-замещенные фураны под шифрами **716** и **686** это одно и тоже

соединение; **53а,б** вместо **63а,б** (стр. 115); **100** вместо **102** (стр. 134); в таблице 2.5 **40а,б** вместо **47а,б** (стр. 67); в списке литературы в ссылках под номерами 94 и 95 название статьи с маленькой буквы.

**Заключение.** Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы Давыдовой А.Н.. Рассмотренная работа представляет самостоятельное исследование и имеет логически завершенный вид, весь материал тематически однороден. Исследование выполнено на современном экспериментальном и теоретическом уровне. Основные научные положения доказаны, а выводы диссертации не вызывают сомнений, работа хорошо иллюстрирована и изложена ясным языком.

Считаю, что диссертационная работа Давыдовой А.Н. является наукоемким и полноценным научным исследованием, результаты которой обладают научной новизной и представляют существенный интерес для специалистов занимающихся разработкой подходов и методов синтеза природных соединений и их аналогов и по полноте решенных задач **соответствует критериям, изложенным в пунктах 9-14 “Положения о присуждении ученых степеней”, утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.,** а ее автор достоин присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

д.х.н. (специальность 02.00.03 – органическая химия)

ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии

Отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

раб тел.: (383)3308533; [khariton@nioch.nsc.ru](mailto:khariton@nioch.nsc.ru)

03.09.2019

Харитонов Юрий Викторович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 9

Телефон:(383)330-88-50, Факс: (383)330-97-52

e-mail: [benzol@nioch.nsc.ru](mailto:benzol@nioch.nsc.ru)

Подпись в.н.с., д.х.н. Харитонова Юрия Викторовича удостоверяю:

ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН

кандидат химических наук

Бредихин Роман Андреевич

