

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Давыдовой Анны Николаевны «Левоглюкозенон в синтезе соединений, содержащих фрагменты элеутезидов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по темам: «Направленные синтезы биоактивных природных соединений и аналогов» (№ 01201152193), «Разработка методов получения хиральных циклических соединений на основе 1,6-ангидросахаридов» (№ 01201458027), «Синтезы биологически активных циклических соединений, в том числе макролидов, на основе разработки методов аннелирования 1,6-ангидросахаров» (№ АААА-А17-117011910022-5), при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013» (госконтракт №14.740.11.0367), РФФИ (гранты № 11-03-97024-р_поволжье_а, №14-03-97007-р_поволжье_а, №14-0331367 мол_а, №17-43-020166 р_а), программы Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов».

Актуальность темы диссертации

Поиск и синтез новых фармакофоров сегодня является важнейшим трендом всей современной синтетической органической химии. На фоне увеличения количества резистентных к антибиотикам болезнетворных микроорганизмов, роста числа онкологических и других социально значимых заболеваний, увеличивается спрос на новые лекарственные средства, в том числе на антибиотики и противоопухолевые препараты. Данная работа, в которой осуществлен синтез новых соединений с перспективными фармакологическими свойствами, является крайне важной и выполнена в русле современных тенденций синтетической органической химии и, несомненно, является актуальной и чрезвычайно важной.

Новизна основных положений диссертации

Автором диссертации показана перспективность использования левоглюкозенона в синтезе 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 C³-C⁸ элеутезидов; а также комбинированных производных, имеющих остаток N-метилурокановой кислоты.

Разработаны способы получения библиотеки хиральных функционализированных производных ментана на основе реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с гекса- и 6-метилгепта-(2*E*,4*E*)-диенилацетатами. Обнаружен случай эимеризации в α -положении к кетогруппе аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами.

В ходе исследований, посвященных изучению реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с несимметричными с 1,3-диенами различной замещенности и функциональности установлено, что региоселективность [4+2]-циклоприсоединения зависит от электронодонорной способности заместителей в диене. Так с повышением относительной донорной способности в ряду $\text{CH}_2\text{OAc} < \text{CH}_3 < \text{CHMe}_2$ 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%- H_2O_2 предложена H_3PO_4 в качестве катализатора.

Давыдова А.Н. решила проблему синтеза подверженных легкой ароматизации 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов, содержащих гидроксиметильную группу в боковой цепи, путем построения на конечных стадиях 2,5-дигидрофуранового кольца в соединениях с блокированной гидроксиметильной группой.

Практическая значимость работы

Проведено исследование левоглюкозенона и полученных на его основе метилированного гидрокси- и метилтиометильного производных, а также ментаноидов, на фунгицидную активность по отношению к микроскопическим грибам, поражающим сельскохозяйственные культуры. Определено, что они обладают выраженной фунгицидной активностью по отношению к фитопатогенным грибам *Rhizoctonia solani*.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11 – 2011 («Диссертация и автореферат. Структура и правила оформления») и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация объемом 165 страниц машинопечатного текста и содержит ссылки на 193 литературных источника.

Во введении описана актуальность темы исследования, степень её разработанности, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, апробация работы.

В главе 1 представлен литературный обзор на тему «Синтез оптически чистых 2,5-дигидрофуранов», который состоит из 6 разделов. Детально рассмотрены различные методы синтеза оптически чистых 2,5-дигидрофуранов, родственных соединений и показана возможность получения ряда практически важных продуктов. Автором приведены описанные в литературе примеры синтеза хиральных 2,5-дигидрофуранов: циклоизомеризация ацетиленов; циклизация алленов; перерециклизация пиранов; окисление и восстановление фуранов; карбоциклизация алкенов по реакции метатезиса. Кроме этого, представлен материал по получению 2,5-дигидрофуранов из винилогов.

Литературный обзор написан по теме работы, имеет четкую внутреннюю логику изложения материала и позволяет лучшим образом понять историческую логику проводимых соискателем исследований в своей области. Объем и структура литературного обзора возражений не вызывают. Пять ссылок литературного обзора последних пяти лет из 113, остальные – старше.

Основное содержание диссертации изложено в главе 2 и посвящено синтезу на базе левоглюкозенона соединений, содержащих в своей структуре фрагменты элеутезидов. Обсуждение работы последовательно и взаимосвязано разделено на 6 разделов: 1) синтез ментаноидов с применением реакции Дильса-Альдера; 2) этерификация ментаноидов смешанным ангидридом N-метилурокановой кислоты; 3) синтез 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов путем окисления по Байеру-Виллигеру; 4) разработка методов получения хиральных 2,5-дигидрофуранов и их ароматизация; 5) создание цикла C элеутезидов, содержащего остаток N-метилурокановой кислоты; 6) результаты биологических испытаний. Обсуждение работы написано ясным и лаконичным стилем, а сама диссертация аккуратно и хорошо оформлена.

Третья глава (экспериментальная часть) диссертационной работы достаточно информативна и позволяет воспроизвести полученные результаты. Все соединения охарактеризованы современным набором физико-химических методов анализа (ИК спектроскопия, ^1H и ^{13}C - ЯМР спектроскопия и масс-спектрометрия).

Достоверность выполненных автором исследований не вызывает сомнений.

Выводы полностью отражают суть проделанной работы.

Публикации, автореферат

Основные результаты работы представлены в 17 публикациях, из которых 4 статьи в реферируемом ВАК Журнале органической химии, по одной статье в «Mendeleev Communications» и «Химия гетероциклических соединений». Работа прошла апробацию и различные ее этапы доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях. Автореферат, представленный соискателем, отражает основное содержание работы и дает адекватное представление о характере и содержании диссертации.

Замечания

На стр. 17 диссертации говорится об использовании в качестве электролитов при электрохимическом окислении растворов фурана в растворах солей, однако в скобках, среди примеров солей, почему то приведена серная кислота, возможно это опечатка и на самом деле имели ввиду соль серной кислоты.

На стр. 24 с ошибкой написано слова «присутствии».

На стр. 32 приведено, на мой взгляд, неудачное выражение – «комплексы меди (II) являются пригодными катализаторами», по-русски это лучше звучало бы как-то иначе, например вот так – «удобными или эффективными катализаторами». Там же, описывая реакцию получения лактона **147**, автор приводит эпитет – превосходный, говоря о 92% энантиочистоте продукта, далее уже получен продукт с энантиочистотой аж 95%. Видимо применение такой превосходной степени не оправдано в описании таких процессов.

На стр. 33 говорится о контроле реакции водным растворителем, можно говорить о влиянии растворителя на протекание реакции по тому или иному механизму под влиянием разного рода растворителей, но утверждать, что водный растворитель целиком и полностью контролирует реакцию – безосновательно.

На стр. 57 в предпоследней строке снизу замечена опечатка в слове «кольцо».

Можно утверждать, что эти замечания носят характер опечаток или стилистических погрешностей, не влияют критически на восприятие информации и правильное понимание сути работы, поэтому они не играют роли при высокой оценке работы в целом.

Заключение

Оценивая диссертационную работу в целом, можно заключить, что диссертационная работа Давыдовой А.Н. «Левоглюкозенон в синтезе соединений, содержащих фрагменты элеутезидов» представляет собой

научно-квалификационную работу, которая выполнена на актуальную тему, имеющую важное практическое народно-хозяйственное и научное значение. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор Давыдова Анна Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент

Зайнуллин Радик Анварович

доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), 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».

E-mail: 5599032@mail.ru;

Телефон: +7 (347) 242-03-70

«4» сентября 2019 г.



Зайнуллин Радик Анварович

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ).

Почтовый адрес: 450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

Телефон: +7-(347)-242-03-70.

Веб-сайт: <http://rusoil.net>.

Адрес электронной почты: info@rusoil.net;

Подпись Зайнуллина Р.А. заверяю:

Проректор по научной и инновационной работе УГНТУ, д.т.н., проф.

Исмаков Рустэм Адипович

