

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Тагирова Артура Ринатовича «Аддукты Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном и тетралоном: свойства, использование в синтезе нано-9-лактонов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

1. Актуальность темы диссертационной работы

Полифункциональные аддукты Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов являются удобными хиральными синтонами в синтезе малодоступных соединений гибридных структур, лактонов различных размеров циклов и других карбоциклических соединений, обладающих широким спектром биологической активности.

Особенность этих аддуктов состоит в том, что они сочетают в своей структуре циклоалканоновый фрагмент и остаток углеводного остова, соединенные ковалентной С-С-связью, что делает их привлекательными для разработки методов получения хиральных карбоциклических соединений.

Изучение синтетических возможностей аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов в синтезе лактонов, содержащих в своей структуре ароматические фрагменты, которые оказывают значительное влияние на биологическую активность подобных соединений, остается нерешённой проблемой.

Детальное исследование химических свойств и раскрытие синтетического потенциала карбоциклических соединений, полученных на основе доступного аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона, в особенности, изучение возможности дифференциации его карбонильных групп, а также внутримолекулярных превращений, несомненно являются актуальными и перспективными.

Реценziруемая диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского института химии Российской академии наук по теме: «Направленные синтезы биоактивных природных соединений и аналогов» (№ 01201152193), «Разработка методов получения хиральных циклических соединений на основе 1,6-ангидросахаридов» (№ 01201458027), 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_a, №14-03-97007-р_поволжье_a, №14-03- 31367 мол_a, №17-43-

020166-p_a), программы Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов».

2. Основные результаты диссертационной работы, имеющие научную новизну, теоретическую и практическую значимость

Новизна представленной работы заключается в следующем:

- Осуществлен синтез бензонано-9-лактона с использованием аддуктов Михаэля левоглюкозенона и тетралона.
- Разработаны способы дифференциации кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона;
- Предложен новый способ раскрытия 1,6-ангидромостики с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и его производных.
- Разработаны условия каскадной реакции «1+2» - Михаэля-Мукаямы левоглюкозенона и енолсилилового эфира циклогексанона, реализация которой оказалась возможной благодаря содействию циклогексанонового фрагмента в промежуточном аддукте Михаэля нуклеофильной атаке 2-ой молекулой енолэфира по ацетальному центру.
- Разработаны условия реакции внутримолекулярного кросс-сочетания аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона.
- Предложен новый способ получения хиральных *виц*-диолов путем алкилирования гликолового альдегида, защищённого по гидроксильной группе в виде смешанного кетала - 2-[(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-октагидроспиро[1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-с]хромен]-6a'(1'H)-илокси]этанола - с последующим выделением антиподов *виц*-диолов.
- Разработаны методы модификации углеводного остатка в производных аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона в δ-лактон с получением его аннелированного с нонанолидом производного.

Теоретическая значимость

Впервые установлена возможность стереоконтролирующего влияния на превращения спиртовой компоненты в γ-положении от хирального центра в кетале. Обнаружена зависимость прочности С-С-связи по отношению к хромовым окислителям от природы заместителя в γ-положении в (4aS,6aS,10aR,10bR)-6a-гидроксидекагидропирано[2,3-с]хромен-2(3H)-оне и (4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-6a'-метоксиоктагидро-1'H-спиро[[1,3]диоксолан-2,2'-пиран[2,3-с]хромен]-3'(10b'H)-оне.

Научно-практическая значимость работы.

Синтезирован бензононанолид, полученный на основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона и 2-тетралона, проявляющий биологическую активность против раковых клеток почки человека и фунгистатическое действие в отношении к грибам *Rhizoctonia solani*. Разработан новый способ раскрытия 1,6-ангидромостика с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и его производных, который может найти широкое применение в лабораторной практике.

Спектральные характеристики полученных соединений представляют справочный материал при идентификации соединений.

3. Соответствие диссертационной работы заявляемой специальности

Диссертационная работа А.Р. Тагирова соответствует заявляемой специальности «02.00.03 – Органическая химия». В ходе выполнения работы соискатель синтезировал нонано-9-лактоны, конденсированные с ароматическим или δ -лактонным фрагментами на основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона, изучил процессы внутримолекулярной карбоциклизации и дифференциации кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона, разработал новый метод раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне и его производных действием NaI – TMSCl, что отвечает пункту 1 «Выделение и очистка новых соединений», пункту 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», пункту 10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений» паспорта специальности «02.00.03 – Органическая химия».

4. Общая оценка содержания диссертационной работы, степени ее завершенности и качества оформления

Диссертационная работа изложена на 143 страницах, содержит 5 рисунков, 6 таблиц и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 144 библиографические ссылки.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В литературном обзоре собраны сведения по синтезу карбоциклических соединений и лактонов различных размеров циклов из углеводов. Автором рассмотрены наиболее популярные углеводные хиральные субстраты, используемые для синтеза лактонов. Приведены примеры использования матриц на основе углеводов в синтезе лактонов, представляющих собой многостадийные последовательные реакции (реакции Виттига и метатезиса). Описаны синтезы пяти и шестичленных лактонов, а также лактонов среднего и большого размеров цикла на основе оптически активного левоглюкозенона.

Литературный материал грамотно структурирован и проанализирован. Сделано заключение о перспективности и преимуществах использования углеводов в качестве исходного сырья для получения хиральных лактонов, обладающих широким спектром биологической активности.

В главе 2 «Обсуждение результатов» изложены результаты выполненного исследования, осуществлен анализ строения впервые полученных веществ.

Введение к этой главе обосновывает выбор аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов в качестве исходных соединений для синтеза хиральных лактонов среднего и большого размеров циклов, обладающих биологической активностью.

Для оценки перспективы применения разработанного ранее двухстадийного метода синтеза лактонов на основе аддуктов левоглюкозенона и циклоалканонов к синтезу макролидных антибиотиков ди-*O*-метилкурууларина, зеараленона, цитотоксических природных соединений салицилгалимидов или оксимидинов, центральным фрагментом структуры которых является конденсированный с додеканолидом фенол, изучена возможность введения ароматического цикла в молекулу деканолида. В результате получены соединения гибридной структуры, сочетающие фармакофорные фрагменты декарестриктинов, салицилгалимидов-оксимидинов.

На следующем этапе была изучена возможность дифференцированной защиты кетогрупп в аддукте левоглюкозенона и циклогексанона.

Далее исследованы кросс-альдольные реакции левоглюкозенона и его производных с циклогексенолэфиром. Установлено, что альдольная реакция

Мукаямы аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона реализуется путем внутримолекулярного взаимодействия α -углеродного атома циклогексанонового фрагмента с ацетальным центром в отличие от межмолекулярной реакции при сверхвысоком давлении.

Разработан новый способ раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне и его производных, протекающий с избирательным восстановлением ацетальной функции с образованием пиранонов.

Изучена возможность использования смешанного кетала, полученного этерификацией гидроксипроизводным – продуктом раскрытия 1,6-ангидромостика в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона – и гликолевым альдегидом как нового хирального вспомогательного соединения в синтезе *виц*-диолов с последующим разделением на антиподы.

Предложены пути синтеза ноано-9-олидов, в том числе аннелированного δ -лактонным циклом, перспективные для изучения взаимосвязи структура-активность в ряду полученных лактонов.

На заключительном этапе обсуждения результатов изучены фунгистатическая, бактериостатическая, противоопухолевая активности лактонов, полученных из аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов. Показано, что синтезированные лактоны могут быть использованы в качестве реперных для оценки цитотоксических, фунгистатических, бактериостатических свойств их модифицированных/функционально модифицированных аналогов.

Глава 3 «Экспериментальная часть» содержит подробное описание экспериментальных методик синтеза, методов анализа, выделения, очистки и идентификации продуктов реакций, также приведены физико-химические характеристики новых соединений, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов, представленных в работе.

Выводы, четко сформулированные автором, полностью отражают результаты работы.

Список использованной литературы соответствует литературному обзору и обсуждению результатов исследования.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы экспериментальным материалом и подтверждены современными физико-химическими методами исследований (ИК-спектроскопии, спектрометрии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии, элементного анализа и др.), корректно обсуждены с позиции современной органической химии и полностью отражают суть проделанной работы.

Диссертационная работа является завершенным научным исследованием, аккуратно оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

5. Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 5 – из списков международного цитирования Web of Science и Scopus, а также тезисы 5 докладов на конференциях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

6. Вопросы и замечания по диссертационной работе и ее автореферату

Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы и ее автореферата нет, а имеющиеся сводятся к следующему:

1. Имеется небольшая путаница в нумерации соединений, приведенных в тексте и в схемах (Стр. 12: «Соединение **6** ацилировали пропионовым ангидридом, получившийся пропионат **7** енолизацией селективно защищили в виде TBS-эфира **30**». Однако, далее в тексте диссертации соединением **30** является (–)-клистенолид; стр. 33: Межмолекулярная этерификация кислоты **141** и спирта **142**; стр. 36: из олефина **169** получен лактон **169**; стр. 46, на схеме 1.48 соединение **229** следует обозначить другим номером, поскольку этим номером уже обозначен (+)-хлориолид).

2. На стр.13 в фразе «представляют с собой» предлог «с» является лишним.

3. На стр. 15 вид микроорганизма написан с ошибкой, правильно *Staphylococcus*, стр. 59, опечатка в слове диастереомерной, стр. 45: «в соединении».

4. На стр. 34 в схеме 1.31 молекула Стагонолида G **138** изображена с бензильной защитой.

5. Стр. 36, схема 1.38. Не приведены условия стадии i.

6. Стр. 57. Из текста следует, что гидроксидикетон **19** образуется с выходом 50%. Однако, в схеме 2.8 и в экспериментальной части указано, что этот кетон образуется с выходом 62%.

7. Стр. 58. Была ли предпринята попытка разделить полученные диастереомеры **23a,b,c,d**?

8. Стр. 63. Почему раскрытие 1,6-ангидромостика в случае введения предельных и непредельных производных в реакцию протекает по-разному? Обусловлено ли это только наличием стерических затруднений вблизи двойной связи?

9. Стр. 68. Гидролиз смеси эпимеров **63a,b** приводит к образованию трех соединений: полукуетала **38**, дикетала **64** и вицинального диола **65** (схема 2.19). Вицинальный диол **65** также является оптически активным, но на схеме не указана его конфигурация (S- или R-).

10. Стр. 69. С каким энантиомерным избытком образуются спирты **67a** и **67b**?

7. Заключение

Диссертационная работа Тагирова Артура Ринатовича «Аддукты Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном и тетралоном: свойства, использование в синтезе нонано-9-лактонов» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решены следующие научные задачи: изучена дифференцированная защита кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона, разработаны способы внутримолекулярной альдольной конденсации, разработан новый способ раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне и его производных, протекающий с избирательным восстановлением ацетальной функции с образованием пиранонов, изучена возможность использования смешанного кетала, полученного этерификацией гидроксипроизводным – продуктом раскрытия 1,6-ангидромостика в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона – и гликоловым альдегидом как нового хиального вспомогательного соединения, предложен синтез нонано-9-лактонов конденсированных с ароматическим и δ-лактонным фрагментами.

В целом, по объему и уровню выполненных исследований, их научной новизне и практической значимости диссертационная работа Тагирова Артура Ринатовича полностью соответствует заявленной специальности «02.00.03 – Органическая химия» и отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о

присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор Тагиров Артур Ринатович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Чанышева Алия Рафаэлевна, кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцент кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

E-mail: aliyach@mail.ru; тел.: +7(347)2431935

«27» мая 2020 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»; 450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел.: +7(347)2420370; E-mail: info@rusoil.net; сайт: http://www.rusoil.net.

Подпись Чанышевой А.Р. заверяю:

Проректор по научной
и инновационной работе
ФГБОУ ВО «УГНТУ», канд. техн. наук



«27» мая 2020 г.