

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Тагирова Артура Ринатовича

### «Аддукты Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном и тетралоном: свойства, использование в синтезе наноанто-9-лактонов»

на соискание учёной степени кандидата химических наук

Диссертация А.Р. Тагирова посвящена актуальной проблеме синтеза хиральных макроциклических лактонов исходя доступных хиральных природных предшественников, и, в связи с этим – изучению широких синтетических возможностей аддуктов левоглюкозенона с циклогексаноном и тетралоном.

Далее хотел бы подробнее остановиться на некоторых ключевых, наиболее ярких моментах работы.

Важное место в ней занимает исследование альдольной реакции Мукаямы с участием левоглюкозенона и его производных – с теоретической точки зрения это, пожалуй, наиболее интересный раздел, в котором описаны весьма нетривиальные превращения и наиболее сложные и необычные структуры. Автору удалось "разглядеть" и успешно задействовать аномерный центр как скрытую альдегидную функцию в данной реакции. В результате в аддукте Михаэля с циклогексаноном удалось осуществить очень интересную миграцию циклогексанонового фрагмента к аномерному центру с ретро-реакцией Михаэля (и образованием продукта **19**); получить необычный трициклический [1+2] аддукт Михаэля-Мукаямы **21** непосредственно реакцией левоглюкозенона с силиловым эфиром енола циклогексанона; а также весьма тонко подобрать условия, позволившие синтезировать ещё более необычный спиро- [1+1] аддукт Михаэля-Мукаямы, в котором и в реакции Михаэля, и в реакции Мукаямы (т.е., в атаке по аномерному центру) участвует один и тот же  $\alpha$ -углеродный атом циклогексанонового фрагмента. В связи с этим, несомненно, заслуживает внимания чётко сформулированный вывод о содействии циклогексанонового фрагмента в промежуточном аддукте Михаэля нуклеофильной атаке второй молекулой TMS-эфира по ацетальному центру.

Серьёзным научно-практическим достижением автора следует признать и разработанную им методику раскрытия 1,6-ангидромостика с восстановлением ацетальной функции в производных левоглюкозенона действием системы  $\text{NaI-TMSCl}$ . По простоте, эффективности и общности этой методики, пожалуй, нет равных среди других способов осуществления этого интересного и важного превращения, позволяющего в одну стадию серьёзно модифицировать структуру углевода (иногда – например, в случае аддукта с циклогексаноном – практически до полной неузнаваемости, с образованием трициклического полукетала **29**). Если в работе можно выделить какое-то одно наиболее

важное и интересное соединение - то это, пожалуй, оно и есть). Дополнительно стоит отметить, что, показав общий характер этого превращения, автор в то же время изучил границы его применимости и указал случаи, когда образуются побочные продукты.

Заслуживает внимания и раздел 2.5, в котором изучено использование трициклического полукетала **29** как хирального вспомогательного соединения. Особенно интересно, что в данном случае логика исследования подтолкнула не только к поиску новых синтетических подходов – но и, по сути, к некоторой модификации самой задачи, которая первоначально формулировалась как разделение терминальных *виц*-алкилдиолов на оптические антиподы (через диастереомерные кетали). В итоге целевые оптически активные терминальные *виц*-алкилдиолы, действительно, были успешно получены – но уже не через разделение исходных рацемических *виц*-алкилдиолов на энантиомеры, а путём асимметрического синтеза с использованием алкилмагнийбромидов и хирального гликолового альдегида **57**, полученного в две стадии с высоким выходом из полукетала **29**.

Нельзя не упомянуть синтез хиральных лактонов среднего размера (нонанолидов), конденсированных с ароматическим или δ-лактонным фрагментами, путём окислительной трансформации аддуктов левоглюкозенона с циклогексаноном и тетралоном. Помимо практических результатов исследований этих целевых продуктов на цитостатическую, фунгистатическую и бактериостатическую активность, следует отметить и обнаруженный автором неожиданный "ингибирующий" эффект удалённых от реакционного центра карбонильных групп на процесс окислительного расщепления С-С связи. Попутно им были также установлены некоторые тонкие и важные различия в окислительной способности ряда популярных Cr(VI) реагентов.

Литературный обзор посвящён синтезу хиральных биологически активных лактонов на основе углеводов. Эта тема тесно связана с основным содержанием работы и демонстрирует важность и актуальность решаемых в ней задач и используемых подходов – что автор в конце обзора и подчёркивает. Сам обзор хорошо и логично написан и даёт неплохое представление о возможностях современного органического синтеза в данной области, особое внимание в нём уделяется двум важнейшим для создания углеродного скелета реакциям – реакции Виттига (с её модификациями) и метатезиса олефинов. В обзоре достаточно представлены и работы последних лет.

В работе широко использованы современные физико-химические методы установления структуры химических соединений – в частности, специальные методики ЯМР-спектроскопии, такие как  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC и ядерный эффект Оверхаузера (NOESY). Сделанные таким образом отнесения в подавляющем большинстве случаев вполне убедительны (пару исключений отмечены ниже), но всё же более широкое использование

рентгеноструктурного анализа для подтверждения столь интересных и достаточно сложных структур (как, скажем, 5, 7, 19, 21, 25, 29, 51, 55, 57, 70) безусловно, украсило бы работу и сделало структурные отнесения более наглядными для читателя.

Выводы сформулированы чётко и вполне отражают содержание работы.

Замечания:

стр. 54: в подписи под Схемой 2.5 неточно написана формула тозилгидразина (должно быть  $\text{TsNHNH}_2$ ).

стр. 55: в тексте говорится о диметилсульфонийметилиде – а в подписи под схемой 2.7 указан  $\text{Me}_3\text{SOI}$  (из которого генерируется диметилоксосульфонийметилид).

Там же: вызывает сомнения утверждение "*оксираны 17a,b раскрываются присоединением морфолина к C2*" – почему морфолин атакует оксиран по четвертичному атому С, а не по более доступному  $\text{CH}_2$ ?! Дополнительных комментариев в тексте нет, хотя это не согласуется с имеющимися литературными данными для похожих структур; при этом и спектры смеси спиртов 18a,b, вроде бы, не дают оснований для такого вывода.

стр. 56-57: в структурах 19 (Схема 2.8) и 21 (Схема 2.9) циклогексаноновый фрагмент изображён в (S)-конфигурации – и это никак не обсуждается (хотя столь высокая стереоселективность по этому стереоцентру как раз совсем не очевидна, очень интересна и заслуживает комментария). Кроме того, в Экспериментальной части (стр. 90) этому фрагменту – в названии соединения 19 – (видимо, случайно) приписана (R)-конфигурация (хотя нарисована (S)-).

Там же: на Схеме 2.8 выход продукта 19 указан 62%, а в тексте под ней – 50%.

Там же: предположение "*Невысокие выходы (42%), по всей вероятности, являются следствием недостаточного количества TMS-эфира 20...*", в принципе, правильно, но не вполне точно сформулировано: судя по Таблице 1, такой выход получен как раз с максимальным избытком TMS-эфира (3 экв.) – но с использованием  $\text{SnCl}_4$  в качестве катализатора. Значительного повышения выхода (до 69%) удалось добиться при замене катализатора на  $\text{TiCl}_4$  – при том же (3-кратном) избытке реагента. Впрочем, на стр. 91 в методике (b) выходу 42% соответствует почему-то уже лишь 1.5-кратный избыток TMS-эфира (?).

стр. 60: из Схемы 2.12 образование продукта 26 не очень понятно –  $\text{MeOH}$  не указан под схемой в числе реагентов.

Есть, кроме того, ряд неудачных выражений, как-то: "*В этом направлении раскрытия синтетических возможностей аддуктов Михаэля левоглюкозона и циклоалканонов в синтезе циклических эфиров остался круг вопросов...*" (стр. 4); "*Доказательство строения полученных пиран-3-олов установлено...*" (стр. 64);: "...реакции Мукаямы с участием

*кетогруппы циклогексанонового фрагмента и ацетального центра*" (стр. 56; имелось в виду, видимо, не "кетогруппы...", а "α-углеродного атома..."). В лит. обзоре небольшие технические неточности замечены на Схемах 1.4, 1.7, 1.14, 1.17, 1.18, 1.19, 1.23, 1.26, 1.38, 1.44; на стр. 39 из-за опечатки вместо «периодинан Десса–Мартина» написано "*периодинат...*"; кроме того, в списке сокращений «TBS» и «ТИБА» дублируются дважды; а «TBAI» неточно расшифровано.

Ещё один момент, который не может рассматриваться как замечание (поскольку не нарушены никакие установленные требования) – но всё же: почему все результаты работы опубликованы только в отечественных журналах? Часть этих результатов настолько интересна, что их вполне стоило бы предложить для публикации в высокорейтинговых зарубежных журналах. Такое нигде не стыдно опубликовать.

Отмеченные погрешности не портят положительного впечатления от работы и не влияют на общую оценку.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Тагирова Артура Ринатовича **«Аддукты Михэля левоглюкозенона с циклогексаноном и тетралоном: свойства, использование в синтезе нано-9-лактонов»** представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития органического синтеза. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 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:

Самет Александр Викторович, доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии. E-mail: [sametav@ioc.ac.ru](mailto:sametav@ioc.ac.ru) ; тел. +7 (499) 137-29-44.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН), 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47. Тел. (499)137-29-44, E-mail: [SECRETARY@ioc.ac.ru](mailto:SECRETARY@ioc.ac.ru) , <http://zioc.ru>

02.06.2020г.

В.н.с. ИОХ РАН, д.х.н.

Жедеф

А.В. Самет

Подпись д.х.н. А.В. Самета заверяю:

Зам. директора ИОХ РАН, д.х.н.



А.Д. Дильман