

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
(НИОХ СО РАН)
д.Ф.-м.н., профессор

Багрянская
Елена Григорьевна

05 июня 2020г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **Тагирова Артура Ринатовича** «Аддукты Михэля левоглюкозенона с циклогексаноном и тетралоном: свойства, использование в синтезе нонано-9-лактонов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Одной из важных проблем современной органической химии является разработка методов хемо- и стереоселективных превращений доступных полифункциональных органических субстратов и эффективных синтетических стратегий на их основе. Такие исследования доступных субстратов приобретают все более высокий статус в области направленного синтеза и относятся к высокой технологии органической химии с огромным потенциалом применения при разработке новых подходов к созданию лекарственных препаратов и материалов нового поколения. К таким субстратам безусловно относится левоглюкозенон – продукт кислотного гидролиза целлюлозы. Множественность структурных и функциональных характеристик указанного соединения и его доступных производных обуславливает уникальные возможности для разработки принципиально новых направлений модификации и, соответственно, новых структурных платформ. Оригинальные исследования в области направленного синтеза природных и соединений и их биологически активных аналогов на основе левоглюкозенона успешно проводятся на протяжении ряда лет в лаборатории фармакофорных циклических систем под руководством профессора Валеева Ф.А. и здесь достигнуты весьма значимые результаты. Особенно следует выделить разработку оригинальных методов получения ряда практически ценных лактонов разнообразной структуры.

С этой точки зрения, диссертационная работа Тагирова Артура Ринатовича, посвященная исследованию химических превращений аддуктов Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном, а также 2-тетралоном, направленная на разработку методов синтеза новых хиральных соединений, а также способов создания пираноаннелированных нонанолидов разнообразного строения, представляется весьма актуальной.

Работа А.Р. Тагирова выполнялась в соответствии с планами НИР УФИХ РАН (№№ Госрегистрации 01201152193 и 01201458027), Программы Президиума РАН, а также ФЦП программы (госконтракт №14.740.11.0367) и грантов РФФИ. Все это подчеркивает актуальность проведенного исследования.

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Текст работы изложен на 143 страницах и включает 72 схемы, 5 таблиц и 73 рисунка синтезированных структур. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 144 работы.

Литературный обзор выполнен на тему «Синтез биологически активных лактонов на основе углеводов» (38 стр.). Основное место в обзоре занимает обсуждение схем синтеза лактонов различных размеров цикла путем направленных превращений доступных хиральных соединений, полученных из D-глюкозы, а также левоглюкозенона. При анализе материала литературного обзора прослеживается роль Уфимской школы исследователей в развитии указанного направления исследований, а именно получение ценных хиральных синтонов и лактонов на основе превращений левоглюкозенона. Обзор изложен грамотно, четко и ясно с привлечением 70 литературных источников, из которых более 10 работ опубликовано за последние 5 лет. При этом следует отметить, что в завершении анализа литературного материала диссертант отмечает такие преимущества разработки схем синтеза хиральных лактонов на основе углеводного сырья, как хиральная природа и возобновляемость.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов», состоящей из семи органично взаимосвязанных разделов. Первый раздел посвящен синтезу хирального бензоноано-9-лактона. Интерес представляет проведенное диссертантом изучение превращений аддукта левоглюкозенона с циклогексаноном. Изящно выполнена дифференциация кетогрупп в указанных аддуктах под действием различных реагентов (кетализация, дихлорметилирование, получение оксиранов и гидразонов, реакция α -бромирования). Интересный потенциал имеет оксиран, полученный по Кори-Чайковскому. Предложены условия каскадной реакции Михаэля-Мукаямы

левоглюкозенона с енолсилиловым эфиром циклогексанона. Установлено, что в условиях Мукаямы аддукта левоглюкозенона с циклогексаноном в результате внутримолекулярных альдольных превращений получены интересные хиальные спиро соединения. Изучено раскрытие 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне и его производных действием Me_3SiCl в ацетонитриле. В результате этого исследования доктором разработан новый способ раскрытия 1,6-ангидромостика, протекающий с восстановлением ацетальной функции и образованием пиранонов. Важным результатом этого исследования является селективное превращение аддукта Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном в полукуталь 29. Предложен механизм протекания процесса.

По задумке и исполнению примечательна схема получения и превращения в реакциях алкилирования гликолового альдегида 37. Этот результат свидетельствует о перспективности разработки нового хиального вспомогательного соединения на основе полукутала 29.

Из полученных Тагировым А.Р. научных результатов следует отметить предложенные способы окислительного расщепления С-С связи в полукуталах с получением соответствующих нонано-9-олидов, аннелированных с δ -лактонным циклом.

Обращает внимание грамотное и квалифицированное применение доктором современных инструментальных физических методов установления строения полученных соединений ($\text{ЯМР } ^1\text{H}$ и ^{13}C , корреляционные спектры, PCA).

Представленная А.Р. Тагировым работа является завершенным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень. Докторант провел оригинальное и плодотворное исследование, отличающееся цельностью, большим объемом информации и четкостью изложения.

Применение и умелое использование современных методов идентификации и анализа структуры органических соединений обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию докторской работы.

Поводов для принципиальной критики работы А.Р. Тагирова не вызывает. Вместе с тем, по содержанию докторской и автореферата возникли некоторые вопросы для обсуждения на заседании докторской комиссии:

1. Анализ литературных данных главы 1 подразумевает какое-то заключение, которое помимо таких положительных моментов как возобновляемость и экологическая безопасность, должно содержать характеристику хемоспецифичности и

- перспективности ряда подходов, обусловленных природой используемых исходных соединений.
2. При характеристике биологической активности лактона 7 (стр. 51 диссертации) автор отмечают цитотоксичность в концентрации 100 мкМ (ингибирование роста клеточной линии UO-31 на 18%), но это не есть какая-либо активность.
 3. Приведенные в схеме 2.2 условия (с) следует читать как реагенты и условия (а) в подписи к схеме. При этом приведены только реагенты.
 4. В диссертации и автореферате присутствуют некоторые интересные выражения: стр. 64 диссертации (после схемы 2.15) “Доказательство строения … установлено …”. Но их немного.

Указанные замечания не затрагивают сути работы и носят рекомендательный характер.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы на химическом факультете Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Институте нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Иркутском институте химии СО РАН (Иркутск), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск).

По материалам диссертации опубликовано 8 научных статей в рекомендованных ВАК РФ журналах (Журнал органической химии – 5 статей, Бутлеровские сообщения – 2 статьи и Известия научного центра РАН – 1 статья). Результаты исследования представлены в материалах 5 Российских и международных конференций.

На основании выше изложенного можно констатировать, что диссертация Тагирова Артура Ринатовича «Аддукты Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном и тетралоном: свойства, использование в синтезе нонано-9-лактонов» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи по созданию методов модификации производных аддуктов Михаэля с циклогексаноном или тетралоном в аннелированные нонанолиды и изучены их превращения. 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 её автор Тагиров Артур Ринатович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН (протокол № 6 от 4 июня 2020 г.), присутствовало 11 чел. (категории научный персонал).

Шульц Эльвира Эдуардовна, доктор химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия), профессор (специальность 02.00.03 - Органическая химия), заведующий лабораторией медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук e-mail: schultz@nioch.nsc.ru; тел: 8 383 3308533.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук , 630090, г. Новосибирск, Проспект Академика Лаврентьева, 9
Телефон: 8 383 3305688; e-mail: benzol@nioch.nsc.ru; <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/>

Я, Шульц Эльвира Эдуардовна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 002.198.02, и их дальнейшую обработку.

Подпись
05.06.2020 г.



Подпись д.х.н., проф. Э.Э. Шульц
удостоверяю
Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



Бредихин Роман Андреевич