

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Файзуллиной Лилии Халитовны

«Левоглюкозенон – биовозобновляемая платформа в стереоконтролируемых синтезах и превращениях аминопроизводных и Δ^3 -аддуктов»,

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия

В качестве исходных компонентов для синтеза аналогов природных соединений широко используются сахара за счет доступности сырья и наличия хиральных центров известной конфигурации. Левоглюкозенон – 1,6-ангидросахар – благодаря своеобразию структуры и конформационной жесткости хиральной молекулы отличается высоким синтетическим потенциалом, который неоднократно был продемонстрирован в стереоселективном синтезе природных соединений (простаноидов, нуклеозидов, тетродотоксина, элеутезидов) и их аналогов. Левоглюкозенон представляется как «биовозобновляемая» платформа для органического синтеза, благодаря доступности в результате пиролиза целлюлозосодержащих материалов, являясь ключевым продуктом окисления и дегидратации всех 1,6-ангидросахаров. Цель работы Файзуллиной Л.Х. заключается в раскрытии синтетического потенциала левоглюкозенона как хиральной биовозобновляемой платформы в синтезах и превращениях аминопроизводных и Δ^3 -аддуктов в направлении предшественников биологически активных соединений, таких как иридоиды, лактоны различных размеров, цембраноиды. **Актуальность диссертационной работы** Файзуллиной Лилии Халитовны определяется развитием методологии синтетической органической химии и химии природных соединений.

Научная новизна проведенного Файзуллиной Л.Х. исследования заключается в синтезе обширной библиотеки новых производных левоглюкозенона. На основе левоглюкозенона синтезирован новый оксазолиновый гликозилирующий агент – (2*S*,5*R*,6*R*)-6-ацетокси-5-(ацетокси)амино-2-ацетоксиметил-5,6-дигидро-2*H*-пиран, для которого изучены гликозилирующие возможности. Разработан двухстадийный синтез с общим выходом 40% на 2 стадии метил 3,4-дидезокси- α - и β -*D*-глицеро-гекс-3-енопиранозид-2-улоз – прекурсоров для пурпурозамина *C*. Диссертантом показано, что в результате перегруппировки Бекмана II рода оксимов левоглюкозенона и некоторых его производных и оксима цирена раскрытие цикла происходит стереоспецифично с сохранением конфигурации. Предложен новый короткий способ получения соединений, содержащих циклопентановый фрагмент, по реакции циклопентааннелирования 2,2-диметил-1,3-динитропропаном α -галоиденонов. Автором установлены пределы использования этой реакции в результате тщательного изучения взаимодействия аддуктов Дильса–Альдера

левоглюкозенона с бутадиеном, пипериленом и циклопентадиеном. Разработаны методы трансформации циклогексенового кольца в циклопентановый фрагмент в аддуктах Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов. Для этого были изучены озонлиз двойной связи или периодатное расщепление виц-диолов и последующая внутримолекулярная циклизация; сигматропные перегруппировки α -кетозэпоксипроизводных аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов. Установлено регио- и стереоконтролирующее влияние на данные процессы 1,6-ангидромостика, структуры 1,3-диенов, введенного в молекулу аддукта диоксоланового фрагмента. Обнаружен новый способ раскрытия 1,6-ангидромостика при действии $\text{Me}_3\text{SiCl-NaI}$ с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и ряде его производных с образованием соответствующих пиран-3-онов с хорошим выходом. В ходе синтеза ω -алкилированных лактонов установлено, что под действием NaN или Na в кипящих THF или диглиме на внутренний полукеталь происходит восстановление кетального центра за счет окисления первичного спиртового компонента с образованием диастереомерных полуацеталей. Обратная ацеталь-кетальная перегруппировка эффективно протекает на никеле Ренея.

Синтезирована серия соединений иридоидной топологии – аналогов природных терпеноидов, обладающих широким спектром биологического действия. Экспериментально доказано, что аддукты Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов – хиральные 1,5-дикарбонильные соединения – перспективны для разработки методов получения хиральных карбоциклов, а также практически важных терпеноидов цембранового типа. Выполнен целенаправленный синтез хиральных нонано-9-лактонов на основе аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона, и разработаны подходы для введения фармакофорных заместителей в структуру лактонов.

Перечисленные результаты свидетельствуют о значительном вкладе автора в методологию современного органического синтеза и составляют **теоретическую значимость** работы Файзуллиной Лилии Халитовны.

Практическая значимость работы заключается в том, что автор открывает перспективы использования левоглюкозенона для синтеза аналогов природных соединений с хорошим фармакологическим потенциалом. Из числа синтезированных в рамках работы производных левоглюкозенона выявлены соединения, обладающие фунгистатической, бактериостатической, антиоксидантной, цитотоксической, антиагрегатной и антикоагуляционной активностью.

Диссертационная работа Файзуллиной Л.Х. представляет собой законченное экспериментальное исследование и состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, списка использованных источников, приложения. Работа изложена на 349 страницах, содержит 14 рисунков, 9 таблиц и 155 схем. Работа также включает 4 приложения, в которых

приведены результаты биологических исследований.

Список библиографических источников включает 382 ссылки; представленный перечень литературы содержит 44 источника за период 2017–2021 гг.; 226 источников опубликованы до 2000 г. В диссертации процитировано 39 работ соискателя.

Литературный обзор (Глава 1) на тему «Циклические ацетали и кетали – ценные прекурсоры в органическом синтезе» носит информационно-методический характер, представлены сведения об использовании ацеталей и кеталей, в том числе природного происхождения, в органическом синтезе. Рассмотрены химические превращения хиральных 1,6-ангидросахаров. Обзор включает цитирование 166 литературных источников, 22 ссылки за последний 10-летний период, из них 11 – за период 2017–2021 гг.

Раздел «Обсуждение результатов» (Глава 2) включает обсуждение синтетической и аналитической части работы. В первом разделе главы 2 представлен синтез, химические свойства и перспективы применения азотсодержащих производных левоглюкозенона. Вторая часть посвящена исследованию потенциала левоглюкозенона и некоторых его производных в качестве хиральной платформы для синтеза карбоциклических соединений. При этом осуществлена реакция левоглюкозенона и его α -бромпроизводного с моно- и α,ω -динитросоединениями; изучены трансформации циклогексенового кольца в циклопентановое в аддуктах Дильса–Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов; найдены оптимальные условия синтеза аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов, исследованы внутримолекулярные превращения полученных аддуктов в направлении карбоциклов. В разделе 2.3 представлены схема синтеза хиральных лактонов на основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов и результаты модификации лактонов. Последняя часть главы 2 содержит сведения о проведенных биологических испытаниях левоглюкозенона и синтезированных на его основе производных.

В *экспериментальной части* (Глава 3) представлены подробные методики синтеза и идентификации синтезированных соединений. Экспериментальные результаты получены с использованием комплекса актуальных физико-химических методов анализа (масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов, элементный анализ, рентгеноструктурное исследование). Достоверность результатов, полученных в ходе выполнения представленного исследования, сомнений не вызывает.

Диссертационная работа Файзуллиной Лилии Халитовны содержит большой объем экспериментальных данных. Это законченное многоплановое исследование, результаты которого, несомненно, могут быть использованы в практике Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Тюменского государственного университета, Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Института

органической химии им. Н.Д. Зелинского, Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН и других научно-исследовательских учреждений и вузов, реализующих исследования в области органической химии и химии природных соединений.

Автореферат, как по своей структуре, так и по сути изложения материала соответствует обсуждению основных результатов, описанных в диссертации.

Результаты диссертационной работы Л.Х. Файзуллиной опубликованы в рецензируемых российских и зарубежных профильных изданиях (41 статья), рекомендованных ВАК, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Экспериментальные исследования многократно докладывались на международных и всероссийских конференциях, симпозиумах и съездах.

По работе имеется ряд **вопросов и замечаний**:

1. Задачи исследования сформулированы очень неопределенно, поверхностно. Все в общих словах (изучение свойств, некоторых производных, хиральные карбоциклы, лактоны, аддукты Михаэля). Все эти понятия подразумевают огромное разнообразие. Перечисленные задачи не дают представление о специфике исследования.

2. Актуальность вполне обоснована. Однако термин «биовозобновляемая» требует пояснения. Лвоглюкозенон не является природным соединением. Это продукт химической переработки биосырья – целлюлозы. Если заявлять в перспективе промышленные масштабы, то хотелось бы видеть следующую информацию – сколько можно получить лвоглюкозенона из тонны древесины, какие отходы целлюлозной промышленности можно использовать для этой цели (или уже используются).

3. Литературный обзор перегружен лишней общей информацией о свойствах ацеталей и кеталей, при этом не хватает анализа литературных данных, ранее полученных результатов. Недостаточно информации о выходе целевых продуктов, стереоселективности обсуждаемых процессов.

4. Огромный собственный синтетический материал представлен в схемах, содержащих исчерпывающую информацию об условиях превращений, выходах конечных и промежуточных продуктов. Однако автор дублирует эту информацию при обсуждении результатов. Стоило бы уделить большее внимание обсуждению теоретических аспектов – закономерностей, механизмов, селективности.

5. Центральным вопросом в представленном исследовании является стереоселективность практически всех превращений. Следовало бы сразу (уже на схемах 1 и 2 Главы 2) оговорить, каким методом решались эти задачи, привести соответствующую информацию в стандартной форме (диастереомерный или энантиомерный избыток).

6. В продолжение предыдущего замечания, автор не всегда проводит отнесение

получаемых в работе стереоизомеров. В работе не указано, с каким соотношением изомеров использовался исходный оксим **2a,b**? (описание этого реагента отсутствует в экспериментальной части). Не указана оптическая активность исходных хиральных терпеновых спиртов (схема 2.5), которые использовали для синтеза гликозидов. В этом случае диссертант так же не обсуждает стереоселективность процесса. Синтезированные γ -лактоны **47** и **49** (схема 2.12) найдены в природных источниках. Каковы значения *ee* для **47** и **49**, соответствуют ли они соответствующим характеристикам природных лактонов?

7. Неудачным представляется заголовок раздела 2.2. Название вводит в заблуждение. В такой редакции предполагается, что конечным продуктом являются карбоциклы. На самом деле автор проводит аннелирование производных левоглюкозенона, достраивая карбоциклический фрагмент.

8. Диссертант указывает, что синтезированные им циклопентановые производные левоглюкозенона (**112**, **113**, **119**, **120**, **121**) могут быть использованы в синтезе природных иридоидов, например, гиббозида, барциозида, алатозида, 8-*эпи*-логанина. Были ли попытки осуществить эти синтезы?

9. Почему автор не обсуждает влияние кислот Льюиса на региоселективность присоединения циклогексенолята лития или циклододеценюлята лития к левоглюкозенону? Результаты исследований представлены в таблицах 3.1 и 3.2 в экспериментальной части. Изопропилат титана показал высокую селективность в синтезе продуктов 1,2-присоединения **153a,b** **154a,b**, из которых можно получить целевые аддукты Михаэля **150a,b** и **152a,b** (схема 2.43, стр. 118). Какие «дополнительные количества аддуктов Михаэля **150a,b** и **152a,b** можно получить после обработки LDA раствора **153a,b** и **154a,b** в THF при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и постепенным доведением температуры до комнатной»? Какова стереоселективность этого процесса? Описание соединений **150a,b** и **152a,b**, **153a,b** **154a,b** отсутствует.

10. Выводы по диссертационной работе мало чем отличаются от «Заключения», они неинформативны, являются обобщением проделанной работы без раскрытия их сути, смысла. В разделе «Выводы» хотелось бы видеть количественные оценки исследованных превращений, выделить наиболее важные синтетические результаты с точки зрения заявленных промышленных перспектив.

8. К оформлению работы имеется ряд замечаний:

- Во многих схемах для исходных реагентов не приводятся структуры, они обозначены номером. Это затрудняет восприятие материала. Не всегда указаны выходы целевых продуктов (особенно это касается литературного обзора), значения *ee* или *de*.
- Список библиографических источников оформлен неединообразно, некоторые ссылки не соответствуют тексту или неправильно приведены выходные данные (например, ссылки 32, 34, 35, 150).

Указанные замечания не умаляют значимости выполненных исследований, а возникшие вопросы лишь подтверждают интерес к полученным результатам.

Заключение

В работе соискателя Файзуллиной Л.Х. разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области современного органического синтеза – раскрыт синтетический потенциал левоглюкозенона.

Представленная работа по актуальности, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор Файзуллина Лилия Халитовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, доцент (специальность 02.00.03 – Органическая химия), профессор РАН,

главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений

Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

Чукичева Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), обособленное подразделение Института химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН)

Адрес: 167000, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.

Тел./факс: (8212) 21-84-77; e-mail: chukichevaiy@mail.ru

Подпись Чукичевой Ирины Юрьевны удостоверяю,

Ученый секретарь Института химии

ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, к.х.н.

Ключкова Ирина Владимировна

«05» сентября 2022 г.

