

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.02, СОЗДАННОГО НА
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 28 сентября 2022 г. № 87

О присуждении Файзуллиной Лилие Халитовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Левоглюкозенон – биовозобновляемая платформа в стереоконтролируемых синтезах и превращениях аминопроизводных и Δ^3 -аддуктов» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 8 июня 2022 г. (протокол заседания № 83) диссертационным советом 24.1.218.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом № 370/нк от 20 декабря 2018 г.).

Соискатель Файзуллина Лилия Халитовна, 10 октября 1979 года рождения, в 2005 г. защитила диссертацию «Стереоконтролируемые синтезы и превращения азотсодержащих соединений левоглюкозенона» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, научный руководитель д-р хим. наук, профессор Валеев Фарид Абдуллович в диссертационном совете Д 002.004.01, на базе Института органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук (ИОХ УНЦ РАН, ныне УфИХ УФИЦ РАН).

В настоящее время Файзуллина Л.Х. работает в должности старшего научного сотрудника лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный консультант – Валеев Фарид Абдуллович доктор химических наук, профессор (02.00.03 – Органическая химия), главный научный сотрудник, заведующий лабораторией фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии –

обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Злотин Сергей Григорьевич – доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза им. И.Н. Назарова Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,

Чукичева Ирина Юрьевна – доктор химических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»,

Раскильдина Гульнара Зинуровна доктор химических наук, профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах оппонентов указано, что диссертация Файзуллиной Лилии Халитовны «Левоглюкозенон – биовозобновляемая платформа в стереоконтролируемых синтезах и превращениях аминопроизводных и Δ^3 -аддуктов» представляет собой законченное научное исследование, в котором разработаны теоретические и методические основы создания перспективных хиральных синтонов для циклопентаноидов, хроманов, лактонов и аннелированных полициклических соединений на основе левоглюкозенона, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области современного органического синтеза. Представленная работа по актуальности тематики, научной новизне, значению для науки и практики, объему и уровню 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 её автор Файзуллина Лилия Халитовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск) в своем положительном отзыве, подписанном Шульц Эльвирой Эдуардовной, д-ром хим. наук, профессором, заведующей лабораторией медицинской химии Новосибирского Института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения, утвержденном директором д-ром физ.-мат. наук, профессором Багрянской Еленой Григорьевной, указала, что диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится решение проблемы создания на основе левоглюкозенона оригинальных хиральных синтонов, индукторов хиральности и предшественников биологически активных соединений. Работа вносит существенный вклад в создание и развитие синтетических методов органической

химии, а именно – методов синтеза аминсахаров, хиральных карбоциклов и гетероциклов, а также лактонов среднего и большого размера циклов. В заключении отмечается, что представленная работа «Левоглюкозенон – биовозобновляемая платформа в стереоконтролируемых синтезах и превращениях аминопроизводных и Δ^3 -аддуктов» отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Файзуллина Лилия Халитовна, заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 145 опубликованных работ, в том числе, по теме диссертации опубликована 41 статья в научных журналах, рекомендованных ВАК, из них – 33 статьи в журналах, включенных в базы данных Web of Science и Scopus. Результаты диссертационной работы представлены на 68 Международных и Всероссийских конференциях. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационной работы: представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Валеев, Ф.А. Стереохимические аспекты перегруппировки Бекмана оксимов левоглюкозенона и его дигидропроизводного. Энантиоселективный синтез (+)- γ -пеларгонолактона / Ф.А. Валеев, Е.В. Горобец, И.П. Цыпышева, Г.Ш. Сингизова, **Л.Х. Калимуллина (Файзуллина)**, М.Г. Сафаров, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов // Химия природных соединений. – 2003. – №6. – С. 563-568.
2. Валеев, Ф.А. Синтез 2-аминопроизводных левоглюкозенона / Ф.А. Валеев, **Л.Х. Калимуллина (Файзуллина)**, Ш.М. Салихов, О.В. Шитикова, И.П. Цыпышева, М.Г. Сафаров // Химия природных соединений. – 2004. – №6. – С. 429-432.
3. **Файзуллина, Л.Х.** Взаимодействие нитросоединений с левоглюкозенон и с его α -галоид производными. Циклопентааннелирование α -галоид цикленонов / **Л.Х. Файзуллина**, М.Г. Сафаров, Ю.А. Кондрова, В.С. Колосницын, Л.В. Спирихин, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47. – №6. – С. 897-904.
4. Биктагиров, И.М. Синтез α -бромпроизводного изолевоглюкозенона и его циклопентааннелирование / И.М. Биктагиров, **Л.Х. Файзуллина**, Ш.М. Салихов, М.Г. Сафаров, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50. – №9. – С. 1333-1338.
5. Тагиров, А.Р. Раскрытие 1,6-ангидромостика с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и его производных / А.Р. Тагиров, И.М. Биктагиров, Ю.С. Галимова, **Л.Х. Файзуллина**, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – №4. – С. 587-592.
6. Biktagirov, I.M. Photochemical rearrangement of 5,6-epoxy derivatives of the Diels-Alder adduct of levoglucosenone and piperylene / I.M. Biktagirov, **L.Kh. Faizullina**, Sh.M. Salikhov,

F.Z. Galin, F.A. Valeev // Mendeleev Communications. – 2017. – V. 27. – P. 237-239.

7. **Файзуллина, Л.Х.** Стереоконтролируемый синтез (9S)-метилованного кетодеканолида на основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона / **Л.Х. Файзуллина**, Ю.А. Халилова, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – Т. 54. – С. 598-603.

8. **Faizullina, L.Kh.** Aldol-type transformations of levoglucosenone-derived medium-sized keto lactones / **L. Kh. Faizullina**, Y.A. Khalilova, Sh.M. Salikhov, F.A. Valeev // Mendeleev Communications. – 2018. – V. 28. – P. 482-484.

9. **Файзуллина, Л.Х.** Реверсивная кеталь-ацетальная перегруппировка аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона и возможности её использования в синтезе лактонов нативной топологии / **Л.Х. Файзуллина**, Ю.А. Халилова, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Химия гетероциклических соединений. – 2019. – Т. 55. – С. 612-618.

10. **Файзуллина, Л.Х.** Аддукты Михаэля левоглюкозенона с α -карбэтокси- и -нитроциклододеканонами: их превращение в хиральные макролиды / **Л.Х. Файзуллина**, Ю.С. Галимова, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Химия гетероциклических соединений. – 2020. – Т. 56. – С. 1434-1439.

11. **Faizullina, L.Kh.** Intramolecular aldol condensation of Michael adduct levoglucosenone and cyclododecanone / **L.Kh. Faizullina**, Yu.A. Khalilova, F.A. Valeev // Mendeleev Communications. – 2021. – V. 31. – P. 493-494.

На автореферат диссертации поступило 5 отзывов от:

д-ра хим. наук, профессора кафедры материаловедения и физики металлов Уфимского государственного авиационного технического университета **Кузнецова Валерия Владимировича**; д-ра хим. наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории синтеза активных реагентов филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук – Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук (ИТХ УрО РАН) **Шкляева Юрия Владимировича**; д-ра хим. наук, профессора, ведущего научного сотрудника лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук **Самета Александра Викторовича**; д-ра хим. наук, профессора, заведующего кафедрой органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» (БашГУ) **Талипова Рифката Фаатовича**; д-ра хим. наук, профессора, заведующего лабораторией супрамолекулярной химии №2 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук **Вацадзе Сергея Зурабовича**.

В положительных отзывах на автореферат имеются следующие вопросы, замечания и пожелания:

1. На с.25 автореферата говорится об аутоокислении диоксолана **114** при доступе воздуха на свету с образованием енона **123**. Между тем, схема 29, описывающая данное

превращение (с. 26), содержит в качестве реагента над стрелкой окислитель CrO_3 2Ru . Возникает вопрос: о каком аутоокислении идет речь?

2. Из рассуждений на с. 26 (схема 30) и с. 28 (схемы 33-35) остается непонятной суть декларируемого влияния диоксоланового фрагмента и кетогруппы на ход превращений.

3. Выход аддукта Михаэля **156a,b** в одностадийной реакции левоглюкозенона и тетралона (схема 40, с. 31) составляет 37%. А что можно сказать про остальные 63%?

4. Хотелось бы узнать, изучалось ли автором соотношение диастереомеров в реакциях (схема 43, с.32 и схема 46, с.34).

5. На Схеме 9 неточно изображены соединения 36-38.

6. Аддукт левоглюкозенона с β -тетралоном (**156**) на Схематх 40 и 57 неверно нарисован.

7. Неудачные формулировки абзаца 2 на стр.42 мешают понять суть стоявшей перед соискателем задачи.

8. Для наглядности, наверно, имело бы смысл привести в автореферате 1-2 РСА, о которых говорится на стр.7.

Во всех отзывах отмечается актуальность, научная новизна, достоверность сделанных выводов, практическая значимость, а также соответствие требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а также то, что автор диссертационной работы, Файзуллина Лилия Халитовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор (02.00.03 – Органическая химия), член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза им. И.Н. Назарова Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук **Злотин Сергей Григорьевич**, является ведущим специалистом в области энантиоселективного органического синтеза. Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» **Чукичева Ирина Юрьевна** является ведущим специалистом в области химии природных соединений (монотерпенов и хиральных терпенофенолов). Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, доцент, профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» **Раскильдина Гульнара Зинуровна** является специалистом в области синтеза карбо- и гетероциклических соединений, нефтехимии.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирский Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск) на

протяжении многих лет проводятся исследования, связанные с методами синтеза гетероциклических и гетероатомных соединений, а также изучением механизмов реакций органических соединений, молекулярных перегруппировок.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны перспективные основы использования левоглюкозенона и его производных в качестве хиральной платформы в решении проблем синтеза аминсахаров, карбо- и гетероциклов, лактонов среднего и большого размеров циклов;

предложены методы получения 3,4-ненасыщенного и 3,4-дидезоксигенированного аналогов практически важного глюкозамина, прекурсора, а также TBS-эфира пурпурозамина *C* на основе аминолиза соответствующих сульфонатов;

изучены перегруппировки Бекмана второго рода оксимов левоглюкозенона и Δ^3 -аддуктов, установлено, что фрагментация протекает стереоспецифично, на строение продуктов влияют заместители в C^3 и C^4 -положениях левоглюкозенона. Полученные результаты использованы в синтезах хиральных карбоциклов и γ -лактонов;

разработан новый способ циклопентааннелирования α -бромпроизводного левоглюкозенона действием 2,2-диметил-1,3-динитропропана; определены возможности его использования на других α -галоидпроизводных енонов;

предложен новый 5-стадийный синтез изолевоглюкозенона из левоглюкозенона с общим выходом 24%, основанный на использовании сульфонатных производных левоглюкозенона;

разработаны способы трансформации циклогексенового фрагмента в аддуктах Дильса–Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов в хиральные циклопентаны – перспективные в синтезе циклопентаноидов;

предложен новый способ раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне и его производных под действием TMSCl-NaI , заключающийся в избирательном восстановлении ацетальной функции с образованием соответствующих производных тетрагидропиран-3-она;

исследованы внутримолекулярные превращения аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов в направлении карбоциклов, в том числе макроциклов. Найдены условия каскадной реакции «1+2»-Михаэля–Мукаями левоглюкозенона и енолсилилового эфира циклогексанона. Разработан способ внутримолекулярной альдольной конденсации в диастереомерных аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклододеканона с получением 14-членного хирального карбоцикла;

изучены синтетические возможности аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона, которые использованы в синтезе хиральных нонано-9-лактонов, аннелированных с пирановым, δ - и γ -лактонными фрагментами. Разработаны способы введения алкильных заместителей в α - и ω -положении, а также арильного фрагмента в лактонный цикл *A*; на основе аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона осуществлен полный, десяти-стадийный синтез аналога лактона нативной природы – форакантолида с общим выходом 9%;

разработаны 4-стадийные синтезы 16-членного макролида и его α -гидроксипроизводного из аддукта Михаэля левоглюкозенона и α -нитроциклододеканона с

общими выходами 13% и 6% соответственно.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что полученные в диссертационной работе новые результаты отражают перспективные тенденции современного органического синтеза. В ходе выполнения работы решена проблема введения аминогрупп в производных левоглюкозенона аминлизом C^2 -сульфогрупп. Методом химической корреляции (получением аттрактанта рисового и кукурузного долгоносика) предложен S_N1 механизм перегруппировки Бекмана второго рода оксимов левоглюкозенона и его Δ^3 -аддуктов. Доказан общий характер регио- и стереоспецифического тандемного превращения циклопентааннелирования α -галоиденонов с 2,2-диалкил-1,3-динитропропанами в условиях межфазного катализа. Предложены способы сужения циклогексенового кольца в аддуктах Дильса–Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов в функционализированные хиральные циклопентаны путем озонолитического расщепления двойной связи, *виц*-гидроксилирования по Вагнеру, периодатного расщепления-циклизации, перегруппировкой эпоксикетонов по Вагнеру-Меервейну и фотохимических условиях. Пяти-стадийный синтез изолевоглюкозенона из левоглюкозенона демонстрирует возможности 1,3-переноса енонового фрагмента в α,β -ненасыщенных кетонах. Теоретическая значимость разработанного нового способа раскрытия 1,6-ангидромостика с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и ряде его производных под действием $TMSCl-NaI$ заключается в синтезе хиральных тетрагидропиранов на основе 1,6-ангидросахаров. В развитие базовой схемы получения лактонов на основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов разработаны подходы к решению проблемы введения заместителей в их структуру. В ходе синтеза ω -алкилированных лактонов обнаружена новая реверсивная кеталь-ацетальная перегруппировка в полукетале, полученном в ходе раскрытия 1,6-ангидромостика в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона, состоящая в восстановлении полукетальной группы в простую эфирную и окислении её спиртовой компоненты в полуацетальную группу.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

показана возможность использования левоглюкозенона в качестве хиральной платформы в синтезе аминсахаров, карбо- и гетероциклов, лактонов среднего и большого размеров циклов;

разработан синтез практически важного глюкозамина 2-аминопроизводного левоглюкозенона; на его основе получены гликозаминиды изопинокамфеола, L-ментола, борнеола, адамантанола;

осуществлен практичный синтез TBS-эфира пурпурозамина и его прекурсора;

получен целый ряд хиральных циклопентанов, аннелированных с тетрагидропирановым фрагментом, синтетических блоков для циклопентаноидов;

синтезирован ряд хиральных потенциально биологически активных нонано-9-лактонов, аннелированных с пирановым, δ - и γ -лактонными фрагментами;

осуществлен полный синтез аналога лактона нативной природы – форакантолида с общим выходом 9% на 10 стадий;

разработаны 4-стадийные синтезы 16-членного макролида и его α -

гидроксипроизводного из аддукта Михаэля левоглюкозенона и α -нитроциклододеканона с общими выходами 13% и 6% соответственно;

выявлены неизвестные до этого фунгистатическая, бактериостатическая, антиоксидантная, цитотоксическая, антиагрегатная и антикоагуляционная активности левоглюкозенона и некоторых его производных;

установлено, что левоглюкозенон, цирен и Δ^3 -аддукт левоглюкозенона и резорцина проявляют антиагрегационную активность на уровне препарата сравнения ацетилсалициловой кислоты.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

для экспериментальных работ структуры всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами: ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа. **Теоретическая часть работы** построена на известных данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации;

идея работы базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по химии левоглюкозенона и родственных соединений;

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рекомендованных ВАК рецензируемых научных изданиях, в том числе с применением современных систем сбора и обработки информации (электронные базы данных Scopus (Elsevier), Web of Science (Thomson Reuters)).

Личный вклад соискателя состоит в разработке идеи использования левоглюкозенона в качестве хиральной основы для синтеза аминсахаров, карбоциклов, иридоидов. Автором выполнена основная часть эксперимента, сбор и обработка литературных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, подготовка научных статей к публикации, апробация результатов исследований.

В ходе защиты и обсуждения диссертации официальными оппонентами и членами диссертационного совета были высказаны следующие **критические замечания и вопросы**:

1. Учитывая оригинальное строение и высокий уровень молекулярной сложности синтезированных структур, содержащих несколько стереогенных центров, хотелось бы видеть подтверждение относительной и абсолютной конфигурации реперных кристаллических продуктов методом PCA. В диссертации этим методом, по-видимому, было изучено лишь соединение **160a**.
2. Не обсуждается диастереоселективность (или ее отсутствие) в реакциях присоединения циклоалканонов к левоглюкозенону (стр. 118-119, схемы 2.43 и 2.44).
3. Нумерация соединений в диссертации и автореферате не везде совпадает, что затрудняет поиск необходимой информации.
4. В диссертации есть технические ошибки и неточности. Например, эфир **62** (стр.30, схема 1.18) ошибочно содержит дигидрофурановый цикл, соединение **117** (стр. 34, схема 1.25) также нарисовано с ошибкой и т.п.
5. На стр.43 вместо (схема 1.39) надо было указать (таблица 1.2).

6. Почему при расщеплении оксимов **2a,b** образуется только одно соединение – производное муравьиной кислоты. А из оксима **40** образуется смесь региоизомерных нитрилов?
7. Образование циклобутенола в качестве промежуточного соединения при кипячении октанолида **179** маловероятно.
8. В чем состоит нестабильность полукетала **81**? Для соединения **81** приводятся данные биологической активности, но если оно нестабильно, был ли смысл отдавать его на биологические испытания?
9. На стр. 156 (в диссертации) в 3 абзаце в тексте сбилась нумерация соединений **238-240**.
10. На стр. 159 не совсем понятно между какими именно протонами наблюдается эффект Оверхаузера, ведь H^5 и H^{4a} спин-связаны?
11. В диссертации присутствуют опечатки, пунктуационные ошибки, неудачные выражения, например: на стр. 31, 42, 80 – отсутствуют пробелы, на стр. 32, 74, 86 - опечатки, на стр. 37 в структуре соединения **142** отсутствует гидроксильная группа.
12. Есть ли у автора предположение о роли ультразвука в реакции левоглюкозенона с резорцином? В чем проявляется нестабильность полученного полукетала и почему его «стабилизировали» переводом в кеталь **82**? Есть ли перспектива получения других фармакологически ценных соединений из соединения **81**?
13. В приведенном обширном списке литературы (382 наименования) встречаются некоторые неточности в названиях журналов, стр. 308 ссылка 126; стр. 316, ссылки номер 210, 212, 213; стр. 321, номер 259; стр. 326, номер 310, в последней ссылке должно быть – Perkin Trans.1). В ссылке на собственную работу (номер 203 в диссертации и номер 36 в автореферате) неверно указан номер журнала (д.б. № 7).
14. Чтение реферата затрудняет отсутствие расшифровки некоторых реагентов (например, TMG, ИПА) и подписей к схемам.
15. Задачи исследования сформулированы очень неопределенно, поверхностно. Перечисленные задачи не дают представление о специфике исследования.
16. Термин «биовозобновляемая» требует пояснения. Левоглюкозенон 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 левоглюкозенона из тонны древесины, какие отходы целлюлозной промышленности можно использовать для этой цели (или уже используются).
17. 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.
18. 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.
19. 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).

20. Автор не всегда проводит отнесение получаемых в работе стереоизомеров. В работе не указано, с каким соотношением изомеров использовался исходный оксим **2a,b**? Не указана оптическая активность исходных хиральных терпеновых спиртов (схема 2.5), и не обсуждается стереоселективность процесса. Каковы значения *ee* для **47** и **49**, соответствуют ли они соответствующим характеристикам природных лактонов?

21. 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.

22. 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?

23. Почему автор не обсуждает влияние кислот Льюиса на региоселективность присоединения циклогексенолята лития или циклододеценолята лития к левоглюкозенону? Результаты исследований представлены в таблицах 3.1 и 3.2 в экспериментальной части? Описание соединений **150a,b** и **152a,b**, **153a,b**, **154a,b** отсутствует.

24. 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.

25. Цель работы – раскрытие синтетического потенциала левоглюкозенона, но можно ли еще что-то делать в этой области?

Соискатель согласился с замечаниями 1, 2, 4, 5, 11, 13, 14, на остальные ответил и привел собственную аргументацию (вопросы 3, 6-9, 10, 12, 15-25):

– в случае оксимов **2a,b** четвертое положение углерода – аллильное, поэтому замещение идет намного эффективнее, и другой изомер не успевает образовываться. А в случае насыщенного производного реакция протекает с одинаковой скоростью как по C⁴, так и по C⁵.

– гидрид натрия может спровоцировать образование разнообразных промежуточных соединений, мы только предполагаем только один из возможных вариантов.

– Соединение **81** в течение 2 дней осмоляется, при анализе методом ТСХ наблюдается образование нескольких полярных продуктов. Попытки выделить их были безуспешны.

– конфигурация центра C^{4a} в ходе реакции не затрагивается, наличие эффекта Оверхаузера между протонами H^{1'}/H^{12a} и H^{4a}/H^{1B} являются доказательством S-конфигурации центров C^{4a}, C⁵ и C^{12a}.

– высокая температура и давление, возникающее в кавитационных пузырьках под действием ультразвука способны инициировать химическую реакцию. С другой стороны,

под действием ультразвука увеличивается интенсивность колебательного движения внутри молекул, связь между атомами ослабляется. Уменьшается время столкновения, что уменьшает образование смолы.

- многообразие поставленных задач требует обобщения формулировок.
- термин «биовозобновляемая» подразумевает биомассу, получаемую из возобновляемых растительных источников сырья. В литературе для левоглюкозенона «биовозобновляемость» - устоявшийся термин. Выход левоглюкозенона, например, из тонны опилок осины составляет 5%, при перерасчете на 1 тонну – это 2 кг.
- в литературном обзоре делается акцент на использование ацеталей и кеталей в органическом синтезе, так как левоглюкозенон также относится к этим соединениям. Выход целевых продуктов приводится в литературных источниках.
- в обсуждении результатов описаны синтезы, а детали методик проведения экспериментов приведены в экспериментальной части. Известные механизмы протекания химических реакций не обсуждались в работе.
- превращения левоглюкозенона и его производных протекают под жестким стереоконтролем со стороны 1,6-ангидромостика. Учитывая, что в левоглюкозеноне несколько стереоцентров возможно образование диастереомеров, которые хорошо различаются в ЯМР спектрах.
- в диссертации дана ссылка на метод получения оксимов **2a,b**, с указанием соотношения стереоизомеров 3:2 в пользу *транс*-изомера.
- использовались коммерчески доступные L-ментол ($[\alpha]_D^{20}$ -50°, этанол), изопинокамфеол ($[\alpha]_D^{20}$ -32,8°, этанол), барнеол ($[\alpha]_D^{20}$ -33,6, этанол). Для γ -лактона **47 ee** (36.7/36.9=99%), γ -лактона **45 ee** (28.8/47.2=61%) расхождение знака угла вращения лактона **45**, по всей вероятности связано с обращением конфигурации на стадии раскрытия эпоксида, для γ -лактона **49** значения угла вращения не приведены в литературе.
- описание соединений **150a,b** и **152a,b**, **153a,b**, **154a,b** представлено в литературе. Получение аддуктов Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном и додеканоном возможно путем взаимодействия их литиевых енолятов с левоглюкозеноном при -78°C в присутствии ZnCl₂, а продукта 1,2-присоединения при обработке енолятами лития в присутствии Ti(OⁱPr)₄. Дополнительные количества аддукта Михаэля можно получить после обработки LDA продукта 1,2-присоединения в ТГФ при -78°C с постепенным повышением температуры до комнатной. Выход аддукта **149a,b** из **152a,b** – 33%. С диастереомерными гидроксикетонами **153a,b** перегруппировка протекает с выходом 47%. Стереоселективность варьируется от 3:1 до 2:1 в пользу *S*-диастереомера.
- специфика исследования обусловлена использованием исходной хиральной платформы – левоглюкозенона.
- синтетический потенциал левоглюкозенона неисчерпаем: только в настоящей работе получены его 2-аминопроизводные, циклопентаноиды, карбоциклы, лактоны различного размера цикла.
- заключение обобщает выводы, которые отражают суть полученных результатов. В работе не заявлено о промышленных перспективах. Все результаты, полученные в процессе выполнения работы, имеют высокую синтетическую значимость.

Диссертационная работа Файзуллиной Лилии Халитовны «Левоглюкозенон – биовозобновляемая платформа в стереоконтролируемых синтезах и превращениях аминопроизводных и Δ^3 -аддуктов» полностью соответствует критериям, содержащимся в пунктах 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.).

На заседании 28 сентября 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение проблемы использования левоглюкозенона и его производных в качестве хиральной платформы в создании оригинальных синтонов, индукторов хиральности и предшественников биологически активных соединений, совокупность которых вносит существенный вклад в развитие синтетических методов в области органической химии, что может быть квалифицировано как научное достижение, присудить Файзуллиной Лилие Халитовне ученую степень доктора химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 7 докторов наук по профилю защищаемой специальности (1.4.3. Органическая химия) участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали:

за – 18,

против – нет,

воздержавшихся – нет.

Председатель диссертационного совета

24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор



 / Хурсан Сергей Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета

24.1.218.02, канд. хим. наук

 / Цыпышева Инна Петровна

28 сентября 2022 г.