

ОТЗЫВ

официального оппонента Шульц Эльвиры Эдуардовны
на диссертационную работу Сахаутдинова Ильшата Маратовича «ФОСФОРАНЫ И
АЛЛЕНАТЫ НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТ В НАПРАВЛЕННОМ СИНТЕЗЕ
АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ»,
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия

Актуальность исследования

Особая роль в современном органическом синтезе отводится высокореакционноспособным органическим реагентам, способным вступать в широкий круг превращений. В этом направлении привлекают внимание структурно разнообразные производные природных аминокислот, которые могут быть эффективно использованы в синтезе гетероциклических систем, обладающих востребованными свойствами в разных отраслях жизнедеятельности человека. Внимание к указанным полифункциональным соединениям на основе аминокислот в последние годы обращено не только в плане разработки новых материалов и реагентов, а все больше диктуется их важностью и необходимостью при создании новых методов активации и способов управления химическими процессами – повышение селективности и эффективности. Диссертационная работа Сахаутдинова И.М., направленная на разработку эффективных методов синтеза практически важных новых гетерополициклических соединений и циклических структур на основе илидов фосфора и алленаатов, полученных из *N*-замещенных аминокислот, несомненно, может быть отнесена к **современным и актуальным**.

Научная новизна представленной работы заключается в следующем:

- осуществлен синтез бис-илидов фосфора на основе *N*-замещенных дикарбоновых аминокислот и *N, N*-пиромеллитдизамещенных аминокислот;
- предложены селективные методы синтеза кетостабилизированных илидов фосфора с изоиндолиновым фрагментом на основе *N*-замещенных α -, β -, γ -аминокислот.
- разработан одnoreакторный метод синтеза широкого круга циклических структур путем внутримолекулярной циклизации имидсодержащих стабилизированных фосфоранов, полученных путем переилидирования *N*-замещенных аминокислот.
- предложена методология направленного синтеза новых типов конденсированных полициклических гетероциклических систем, включающих фталазиндионовый фрагмент, на основе илидов серы и фосфора;

- разработан региоселективный метод синтеза N-метилпиразолов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометана к 2,3-алленоатам из N-фталилглицина, N-фталил-γ-аминомасляной и фенилуксусной кислот в присутствии основания;
- синтезированы метано- и циклопентено-[C₆₀]-фуллерены из функционализированных алленоатов, на основе N-фталилглицина или метилового эфира малеопимаровой кислоты и изучены электрохимические свойства моноаддуктов фуллерена с алленоатами.

Работа Сахаутдинова И.М. выполнялась в соответствии с планами НИР Уфимского института химии УФИЦ РАН, Программы фундаментальных исследований Президиума РАН, грантов Президента РФ для поддержки ведущих научных школ (2010, 2012 г.), грантов РФФИ (2014, 2018 г.) и РНФ (2014, 2018 г.). Это подчеркивает актуальность проведенного исследования.

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов работы, экспериментальной части, заключения, списка цитируемой литературы и приложения. Текст работы изложен на 300 страницах и включает 110 схем, 8 таблиц и 11 рисунков. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 297 работ. В приложении отражены результаты изучения свойств синтезированных производных.

Во **Введении** автор показывает необходимость проведения диссертационных исследований, формулирует цели и задачи, а также обозначает положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор (Глава 1), посвященный химии образования гетероциклических структур и функционализации последних при прямом участии аминокислот (34 стр.), хорошо предваряет само диссертационное исследование. Обзор полезен в плане оценки перспектив N-функционализированных производных аминокислот в направленном синтезе полифункциональных гетероциклических структур. Обзор содержит важную и актуальную информацию об участии N-функционализированных (зачастую хиральных) производных эфиров аминокислот в каталитических трансформациях с активацией орто-С-Н связи и образования новой связи С-С в присутствии арилгалогенидов, каскадных каталитических превращениях и мультикомпонентных реакциях. Обзор составлен с привлечением 222 литературных источников, из которых 79 работ опубликовано за последние 10 лет.

Основное содержание диссертации изложено в главе «**Обсуждение результатов**» (70 стр.). Диссертационное исследование Сахаутдинова И.М. выполнялось по девяти органично взаимосвязанным направлениям.

Первые два раздела представляют реализацию первой задачи диссертационного

исследования, связанной с разработкой методов синтеза илидов фосфора с изоиндольным фрагментом на основе *N*-фталимидзамещенных одно- и двухосновных аминокислот. Показана возможность получения соединений изоиндолиновой структуры при циклизации кетостабилизированных илидов, выход которых значительно увеличивается (а время реакции уменьшается) при микроволновой активации (MW, 750 Вт, PhMe). На основе *N*-фталилзамещенных глутараминовой и аспарагиновой кислот синтезировали фосфораны как по одной, так и по двум карбоксильным группам (раздел 2). При этом получили α -, β - и γ -моно- и бис-илиды. Выявлено, что в результате термической обработки α -илиды образуют пирролизидиндионовые структуры; β -илиды претерпевают внутримолекулярную циклизацию в индолизидиндионы и γ -илиды трансформируются в два продукта: азепиновой и циклогексеновой структуры. Впервые на основе производных аминокислот для синтеза стабилизированных фосфоранов предложен метод «переилидирования». Преимущество разработанного подхода состоит не только в сокращении количества стадий процесса, но и в существенном повышении выхода изоиндолинов. Третий раздел посвящён синтезу бис-илидов из пиромеллитового диангирида и бета-фенилаланина или антраниловой кислоты. Использовании карбенового метода (каталитическое дediaзотирование) в синтезе бис-илидов из соответствующих дидиазокетонов и термолиз в трет-бутилтолуоле приводили к соответствующим гетеропоцикланам: 2*H*,6*H*-индолизино[2,1-*f*]пиридо[2,1-*a*]симм-изоиндолу или бензо[5',6']индолизино[2',1':5,6]изоиндолу[2,1-*a*]хинолину.

Следующим этапом (четвертый раздел) стало изучение возможностей синтеза полигетероцикланов, содержащих фталазиновый фрагмент. В качестве «модельного» исходного соединения для синтеза илидов серы удачно использовали фталевый ангидрид. Диоксофталазинсодержащие кислоты – исходные соединения для реакции Арндта-Айстерта получали последовательностью реакции *N*-монозамещенных гидразинов с фталевым ангидридом, алкилирования фталазиндионного соединения метилбромацетатом и гидролизом образованных метиловых эфиров. Установлено, что использование каталитического количества «ионной жидкости» [bmim][BF₄] и микроволновое облучение повышают выходы продуктов внутримолекулярной циклизации илидов фосфора. Для изучения направления внутримолекулярной циклизации илидов фосфора и синтеза новых полигетероцикланов в качестве исходных соединений были использованы пиромеллитовый ангидрид (для синтеза бисфлалазиндионов), а также ангидриды 2,3-пиридин и хинолинкарбоновых кислот.

Интересные результаты описаны в разделах 2.5 и 2.6 в части разработки эффективного метода получения широкого ряда малеопимаримидов и соответственно, 2,3-

алленоатов, на основе метилового эфира малеопимаровой кислоты. Алленоат с изоиндольным фрагментом был синтезирован на основе N-фталилглицина. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения синтезированных алленоатов с диазометаном или метил-2-азидоацетатом региоселективно синтезировали соответствующие пиразолы или триазолы.

Интересное направление, основанное на изучении поведения синтезированных хлор- и бромметилкетонов ([2+1]-циклоприсоединение) или 2,3-оленоатов ([3+2]-циклоприсоединение) в реакции фуллереном C₆₀, включающее также получение первичных данных об электрохимических свойствах циклопентенено-C₆₀ фуллеренов, представлено в разделах 2.7 и 2.8.

Обсуждение выполненного Сахаутдиновым И.М. экспериментального исследования читается с большим интересом еще и потому, что найденные, иногда не тривиальные, превращения полифункциональных соединений и синтетические находки автор старается не оставлять без внимания, а обсудить с привлечением дополнительных экспериментов и обсуждением литературных данных. Это характеризует его как хорошо подготовленного химика-синтетика, способного решать сложные синтетические задачи.

Практическая ценность проведённого исследования связана с разработкой удобных методов синтеза обширного ряда гетерополициклических соединений, а также метано- и циклопентенено[C₆₀]-фуллеренов. Получены электрохимические характеристики фуллеридов новых типов. Получены данные о цитотоксичности ряда синтезированных соединений, позволивших сделать определенные выводы по взаимосвязи структура-активность. Все это позволяет отметить высокую практическую значимость выполненного исследования.

В **экспериментальной части** (третья глава) приведены подробные методики, материалы, приборы и оборудование, используемые в работе, а также необходимые физико-химические характеристики всех полученных продуктов реакции.

Диссертационная работа Сахаутдинова И.М. является законченным исследованием, выполненным на высоком научном уровне. Сформулированные выводы по главам и заключение по работе являются **обоснованными** и не вызывают сомнения.

Полученные в ходе исследований результаты и выводы являются в полной мере **обоснованными** и подтверждены данными с использованием современных инструментальных физических методов исследования структуры и установления строения соединений (ИК, ЯМР ¹H и ¹³C, корреляционные спектры, РСА), что обеспечивает **достоверность** полученных данных и сделанных на их основе выводов.

Представленная И.М. Сахаутдиновым работа является завершённым исследованием,

сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень.

Поводов для принципиальной критики работа Сахаутдинова И.М. не вызывает. Вместе с тем, по содержанию диссертации и автореферата возникли следующие вопросы, замечания и пожелания:

1. Положительной особенностью представленного исследования по синтезу гетероциклически соединений (изоиндолины, пирролизидиндионы, индолизидиндионы, пирролоизоиндолины) внутримолекулярной циклизацией имидсодержащих стабилизированных фосфоранов или циклодимеризация замещенных бута-2,3-диеноатов, является совмещение методологии классической органической химии с использованием методов активации, в частности микроволнового облучения. Таким образом, удалось успешно провести некоторые изученные реакции. Есть ли у автора предположение о роли используемого метода активации в этих процессах?

2. В чем причина снижения выхода метанофуллеренов в реакции Бингеля-Хирша фуллерена C_{60} с бромметилкетонами по сравнению с соответствующими хлорметилкетонами (схемы 2.52 и 2.55)?

3. Интересно образование соединений диеновых структур 133 и 134 в реакции димеризации аллена 128 в толуоле в условиях ультразвукового облучения. Чем можно объяснить такой результат.

4. Для оценки литературных данных не очень информативно и не очень удобно, когда схемы в литературном обзоре не содержат условий реакций и выходов (касается схем 1.12, 1.15, 1.16, 1.22, 1.29, 1.30, 1.40, 1.41, 1.43, 1.46).

5. Чтение реферата затрудняет отсутствие подписей к схемам.

6. Небольшая путаница в ссылках на литературные источники. Стр. 282 ссылка [243] представляет повтор ссылки [240] (стр. 281). Литературная ссылка [279] (стр. 285) приведена без указания тома и страниц, с неполным перечнем авторов. [310].

7. Редакторские и стилистические: Что подразумевает термин “типовые органические растворители” (стр. 106, 112 диссертации, стр. 41 автореферата); “альфа-аминокислоты с конъюгированными боковыми цепями” (стр. 18); “аминокислоты пирролизидинона могут служить конформационно жесткими дипептидными сурогатами” (стр.19); “мощный подход для дериватизации остатков на основе амина” (стр. 19).

Указанные вопросы и замечания не являются принципиальными, не умаляют значения проделанной Сахаутдиновым И.М. работы и носят дискуссионный и рекомендательный характер.

Высокий научный уровень и новизна исследования подтверждены публикациями 31 научных статей и 1 обзора в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ (из них

28 в изданиях, входящих в базы данных Web of Science и Scopus). Получен один патент РФ. Результаты исследования хорошо представлены в материалах Всероссийских и международных конференций (тезисы 42 докладов).

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертационного исследования. Представленная работа Сахаутдинова И.М. соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты можно рекомендовать к использованию в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Уфимском государственном нефтяном техническом университете (г. Уфа), Самарском государственном техническом университете (г. Самара), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск) и в других организациях науки и высшего образования.

На основе проведенного анализа можно констатировать, что диссертационная работа Сахаутдинова И.М. на тему «Фосфораны и алленоаты на основе аминокислот в направленном синтезе азотсодержащих полифункциональных гетероциклов», является законченной научно-квалификационной работой, а совокупность ее результатов представляет собой **крупное научное достижение в области синтетической органической химии.**

Заключение.

Диссертация Сахаутдинова Ильшата Маратовича «Фосфораны и алленоаты на основе аминокислот в направленном синтезе азотсодержащих полифункциональных гетероциклов» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержатся решение научной задачи, имеющей большое значение для развития современного органического синтеза. В результате проведенных исследований предложены оригинальные подходы к созданию гетерополициклических соединений и функциональных материалов на основе N-замещенных аминокислот. Работа вносит **существенный вклад в решение проблемы создания и развития синтетических**

методов в области органической химии, а именно, включает в себя новые верифицированные научные решения, которые важны для создания новых материалов с заданными свойствами. Представленная работа 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, Сахаутдинов Ильшат Маратович – заслуживает присуждения ему учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Шульц Эльвира Эдуардовна,

доктор хим. наук по специальности 02.00.03 (1.4.3.) – Органическая химия,

профессор по специальности 02.00.03 (1.4.3.) – Органическая химия,

заведующая лабораторией медицинской химии

Электронный адрес: schultz@nioch.nsc.ru;

Телефон: +7 (960) 787-5962

Дата « 15 » января 2024 г.

Подпись 

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Адрес: Российская Федерация. 630090. г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9

Телефон: +7 (383) 330-97-52

Электронный адрес: benzol@nioch.nsc.ru

Сайт: www.nioch.nsc.ru

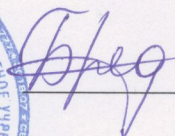
Подпись Шульц Э.Э. заверяю:

Учёный секретарь НИОХ СО РАН

канд. хим. наук

« 15 » января 2024 г.



 / Р.А. Бредихин