

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Сахаутдинова Ильшата Маратовича «Фосфораны и алленоаты на основе аминокислот в направленном синтезе азотсодержащих полифункциональных гетероциклов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

### 1. Актуальность темы диссертационной работы.

Диссертационная работа Сахаутдинова И.М. посвящена актуальной проблеме создания новых эффективных методов синтеза новых и востребованных известных типов циклических гетеросистем с участием доступных замещенных аминокислот и их производных. Аминокислоты, благодаря своей уникальной структуре, доступности и широкими возможностями применения в различных отраслях, все больше привлекают исследователей всего мира к созданию на их основе различных циклических и гетероциклических структур, обладающих высокой биологической активностью. Для исследования биологической активности производных аминокислот и получения достоверных результатов необходима разработка рациональных методов получения новых структур и поиск рентабельных подходов к уже известным гетероциклическим системам. В связи с этим диссертационная работа Сахаутдинова И.М., направленная на разработку эффективных методов синтеза новых типов конденсированных полициклических гетеросистем и известных циклических структур на основе *N*-замещенных аминокислот, является **актуальной и важной**

### 2. Научная ценность и новизна.

Полученные **теоретически значимые** новые данные в диссертационной работе Сахаутдинова И.М. выступают в качестве основы для развития научных знаний «химии аминокислот» и заключаются в предложенных им эффективных подходах получения новых и известных типов циклических гетеросистем, востребованных в народном хозяйстве. Выведенные путем наблюдения и анализа **теоретические знания**, полученные экспериментальным путем, вписываются в фундаментальные направления развития органической химии и весьма перспективны в создании на их основе современных химических технологий получения новых биологически активных соединений.

**Научная новизна** представленной работы заключается в следующем:

- впервые осуществлен синтез бис-илидов фосфора на основе *N*-замещенных дикарбоновых аминокислот и *N*, *N*-пиромеллитдизамещенных аминокислот;
- разработана методология направленного синтеза новых типов конденсированных полициклических гетеросистем включающих фталазиндионовый фрагмент на основе илидов серы и фосфора;

-впервые в результате [2+1]-, [2+3]-циклоприсоединения осуществлен синтез конъюгатов фуллерена C<sub>60</sub> на основе N-замещенных аминокислот, приводящий к ряду метано- и циклопентенофуллеренов;

-обнаружен простой и доступный способ получения пиразолов путем 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к алленоатам в присутствии триэтиламина. Показано региоспецифичное взаимодействие диазометана с 1,2-диеноатами по сопряженной со сложноэфирной группой кратной связи;

-разработан одnoreакторный метод получения соединений с изоиндолиновым фрагментом внутримолекулярной циклизацией имидсодержащих кетостабилизированных илидов фосфора, полученных путем переилидирования соответствующих замещенных аминокислот.

### **3. Практическая значимость работы.**

В работе решена важная научно-прикладная проблема — разработана методология направленного синтеза новых типов конденсированных полициклических гетеросистем на основе илидов серы и фосфора. Развитая методология расширяет возможности синтетического использования алленоатов и создает основу для эффективного получения широкого круга потенциально биологически активных соединений. Предложены селективные методы синтеза кетостабилизированных илидов фосфора с изоиндолиновым фрагментом на основе N-замещенных α-, β-, γ-аминокислот. Впервые осуществлен синтез бис-илидов фосфора на основе N-замещенных дикарбоновых аминокислот и ди-N-пиромеллитдизамещенных аминокислот. Разработан одnoreакторный метод получения соединений с пирролизидиндионовой, индолизидиндионовой, пирролоизоиндолдионовой и изоиндолохинолиндионовыми структурами реакцией внутримолекулярной циклизацией имидсодержащих кетостабилизированных илидов фосфора, полученных переилидированием из соответствующих аминокислот.

Разработан простой и удобный метод синтеза пиразолов и N-метилпиразолов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометана к алленоатам со фталимидным, малеопимаримидным и фенильным фрагментами в присутствии триэтиламина. Показано, что взаимодействие диазометана с 2,3-диеноатами протекает региоспецифично по связи >C=C<, сопряженной со сложноэфирной группой. Получен ряд соединений, обладающих выраженной активностью в отношении клеток карциномы печени человека (Нер G2) и клеток лимфобластной лейкемии (Jurkat). Получены данные о влиянии структуры на биологическую активность имид- и алленоат-содержащих соединений. Наибольшим цитотоксическим действием обладают алленоаты с дитерпеновым фрагментом, которые можно отнести к перспективным веществам с противоопухолевой активностью.

### **4. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций.**

**Научные положения и выводы**, сформулированные в диссертации, теоретически обоснованы, подтверждены экспериментальным материалом и современными методами анализа. **Достоверность** полученных результатов обеспечивается использованием обширного комплекса современных физико-химических методов исследования. Состав и строение всех полученных в работе соединений были однозначно установлены с помощью элементного анализа, спектроскопии поглощения в ИК диапазоне, спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ . Отнесение сигналов в спектрах ЯМР проводилось с использованием современных импульсных методик двумерных корреляций химических сдвигов NOESY, COSY, HMQC, HMBC. Таким образом, **достоверность полученных результатов не вызывает сомнений**.

#### **5. Соответствие содержания диссертации указанной специальности.**

Диссертационное исследование соответствует отрасли науки «химические науки» и паспорту научной специальности 1.4.3 – «Органическая химия», а именно пунктам:

- 1 – «Выделение и очистка новых соединений»;
- 3 – «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

#### **6. Структура диссертации, её содержание.**

Диссертационная работа (300 стр.) построена классически и включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список литературы (297 библиографических записей), список сокращений, приложения А – Д. Представленная автором диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Структура и объём диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к квалификационным работам.

Во **введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи, научная новизна работы, её теоретическая и практическая значимость, описана методология и методы исследования, приведены положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов и список публикаций по работе.

В **первой главе** представлен литературный обзор, посвященный химии образования гетероциклических структур и функционализации последних при прямом участии аминокислот. По результатам анализа литературы Сахаутдинов И.М. подчеркивает большой потенциал применения аминокислот в различных биомедицинских приложениях и одновременно указывает на растущий интерес исследователей всего мира к созданию на их основе различных циклических и гетероциклических структур, обладающих высокой биологической активностью. Обзор литературы позволил автору определить наиболее актуальное направление развития собственных исследований, сформулировать цели и задачи работы и оценить полученные результаты на фоне общего состояния проблемы.

Обсуждение результатов (**вторая глава**) состоит из девяти разделов. В первых двух

разделах описаны различные способы синтеза и внутримолекулярной циклизации стабилизированных моно- и бис-илидов фосфора на основе фталимидзамещенных одно- и двухосновных аминокислот. 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 на основе пиромеллитового диангидрида. Показано, что в результате термической активации реакционной массы в присутствии каталитических количеств «ионной жидкости» [bmim][BF<sub>4</sub>] илид из пиромеллитдизамещенного β-фенил-β-аланина региоселективно приводит к замещенному 2*H*,6*H*-индолизино[2,1-*f*]пиридо[2,1-*a*]симм-изоиндолу, а из илида полученного из пиромеллитдизамещенной антралиловой кислоты образуется замещенный бензо[5',6']индолизино[2',1':5,6]изоиндоло[2,1-*a*]хинолин. Четвертый раздел содержит описание синтеза новых гетероциклических систем с фталазиновым фрагментом. Также этот раздел включает синтез гетероциклических систем с бис(изохино)пиридазинофталазинтетраоновой структурой на основе пиридазинофталазинтетраонсодержащих бис-илидов фосфора. Установлено, что использование каталитического количества «ионной жидкости» [bmim][BF<sub>4</sub>] повышает выходы продуктов внутримолекулярной циклизации диоксофталазинсодержащих илидов фосфора. В пятом разделе описан метод синтеза имидов малеопимаровой кислоты. В шестом разделе описан синтез и изучены некоторые трансформации алленоатов, полученных на основе фосфоранов. В разделе продемонстрировано региоспецифичное взаимодействие диазометана с 1,2-диеноатами по сопряженной со сложноэфирной группой кратной связи в присутствии эквимольного количества триэтиламина. Седьмой и восьмой разделы посвящены синтезу метанофуллеренов и циклопентенофуллеренов с использованием полученных в настоящей работе бром-, хлорметилкетон и 1,2-диеноатов. В девятом и десятом разделе описаны электрохимические свойства производных фуллерена C<sub>60</sub> и исследования биологической активности синтезированных соединений. Продемонстрирована возможность использования функционализированных фуллеренов в качестве акцепторных составляющих в органической фотовольтаике. В ряду синтезированных соединений обнаружена выраженная цитотоксическая активность в отношении клеточных линий опухолевого происхождения Jurkat.

В экспериментальной части (третья глава) Сахаутдинов И.М. подробно описывает реактивы, материалы, приборы и оборудование, используемые в работе, приводит методики синтеза всех полученных соединений, данные элементного анализа, ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР. Сформулированные в заключении выводы являются обоснованными,

не вызывают сомнения и полностью подтверждаются, что все задачи решены и поставленная цель достигнута.

#### **7. Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы в научных изданиях.**

По материалам диссертации опубликовано 32 статьи в журналах, рекомендованных ВАК (в том числе 28 в изданиях, входящих в базы данных Web of Science и Scopus), а также тезисы 42 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

#### **8. Соответствие автореферата содержанию диссертации.**

Автореферат представляет собой сжатое изложение результатов диссертации Сахаутдинова И.М. и полностью соответствует диссертационной работе.

#### **9. Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации:**

1. Являются ли разработанные методы синтеза стабилизированных фосфоранов на основе N-замещенных аминокислот более эффективными, чем известные и используемые в настоящее время?

2. При внутримолекулярной циклизации фосфоранов на основе фталимидзамещенных одноосновных аминокислот выход продукта **7** при определенных условиях (толуол, бензойная кислота, 110 С) значительно выше (85 %) чем выход остальных соединений **5-9**. Что по вашему мнению способствовало такому увеличению выхода продукта реакции?

3. Чем можете обосновать преимущественное образование соединения **48** в условиях внутримолекулярной циклизации илида серы **45**?

4. В результате внутримолекулярной циклизации бис-илидов фосфора **97a** и **97b** были получены с выходом 8% соединения **98a** и **98b**. Чем обосновывает низкий выход продуктов реакции? Почему при переходе от соединений **94a** и **94b** к соединениям **98a** и **98b** соотношение меняется от 1:1 к 1:1,2?

5. При синтезе аллеоната **128** замена растворителя ТГФ на хлористый метилен позволила активизировать процесс? Что послужило предпосылкой замены ТГФ на хлористый метилен.

6. Аллены, полученные в рамках диссертационной работы, потенциально могут существовать в виде двух оптических изомеров. Проводили ли подтверждения на энантиоселективность предложенного метода получения 1,2-диеноатов?

7. В ходе синтеза циклобутанов **130-132** на основе алленоата **128** образовывалась неидентифицируемая смесь соединений. Имеются ли какие-нибудь предположения о возможных соединениях, которые могут содержаться в неидентифицируемой смеси.

8. Не был ли предварительно проведен анализ биологической активности впервые синтезированных гетероциклических соединений **6a**, **6b**, **16**, **28**, **29** с

использованием компьютерных программ до проведения испытаний на противотуберкулезную активность.

9. В тексте диссертационной работы имеются опечатки.

Сделанные замечания не затрагивают сущности работы, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и не преуменьшают теоретической и практической значимости диссертационной работы.

### Заключение

В работе соискателя Сахаутдинова Ильшата Маратовича «Фосфораны и алленоаты на основе аминокислот в направленном синтезе азотсодержащих полифункциональных гетероциклов» решена важная научно-прикладная проблема в области органической химии, а именно предложен эффективный подход синтеза конденсированных полициклических гетеросистем на основе илидов фосфора, которые весьма перспективны в создании новых биологически активных соединений. Представленная работа по своей актуальности, новизне, практической значимости и полученным результатам 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 автор, Сахаутдинов Ильшат Маратович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

### Официальный оппонент

Профессор кафедры органической и биоорганической химии  
ФГБОУ ВО «Уфимский Университет Науки и Технологий»,  
доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент

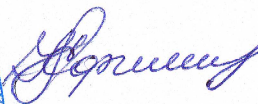
 / Латыпова Эльвира Разифовна

26.12.2023

450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32  
ФГБОУ ВО «Уфимский Университет Науки и Технологий»,  
кафедра органической и биоорганической химии  
E-mail: [lelvirar@mail.ru](mailto:lelvirar@mail.ru)  
+7 (347) 2299729 (раб.)

Подпись Латыповой Э.Р. заверяю:  
Ученый секретарь Ученого Совета УУНИТ  
кандидат филологических наук, доцент





Ефименко Наталья Вячеславовна