



**Уральский  
федеральный  
университет**

имени первого Президента  
России Б.Н.Ельцина

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (УрФУ)

ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, тел.: +7 (343) 375-45-07  
контакт-центр: +7 (343) 375-44-44, 8-800-100-50-44 (звонок бесплатный)  
e-mail: rector@urfu.ru, [www.urfu.ru](http://www.urfu.ru)  
ОКПО 02069208, ОГРН 1026604939855, ИНН/КПП 6660003190/667001001

25.01.2024 № 01.09-04/39

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке ФГАОУ ВО

«Уральский федеральный

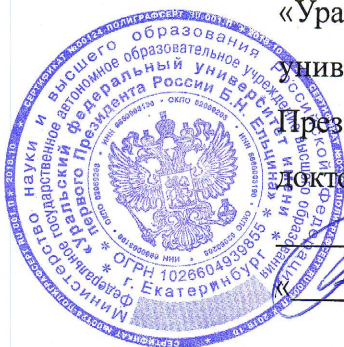
университет имени первого

Президента России Б.Н. Ельцина»

доктор физ.-мат. наук

А.В. Германенко

» \_\_\_\_\_ 2024 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

**Общая характеристика работы.** Диссертационная работа выполнена в лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии – структурного подразделения обособленного ФГБУН Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН). Работа имеет традиционную структуру, изложена на 300 страницах, содержит 112 схем, 8 таблиц и 11 рисунков и состоит из введения, трех глав, заключения, списка сокращений. Список литературы содержит 297 наименований. По формальным признакам рукопись диссертации соответствует требованиям ВАК РФ к оформлению докторских диссертаций, по содержанию, объёму, полноте изложения, сделанным выводам диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Актуальность проведенных исследований.** Азолы и азины занимают особое место среди множества рядов гетероциклических соединений, что обусловлено особенностями молекулярной структуры, объединяющей их с биогенными природными соединениями – пиридинами, пиримидинами, имидазолами, пуринами, играющих ключевую роль в

ключевых аспектах жизнедеятельности. Потому неудивительно, что они задействованы во многих актуальных областях науки, промышленности, таких как медицина, сельское хозяйство, биохимия, производство красителей и полимеров.

Важнейшие направления как пионерских исследовательских работ, так и их промышленного использования относятся поиск и разработка регио/стереоспецифичных способов синтеза гетероциклических веществ. К таким важным проблемам относятся и синтез труднодоступных изоиндолинов и их производных, обладающих высокой фармакологической активностью. Существующие пути получения алкалоидов, содержащих в структуре изоиндолиновый фрагмент, как правило, сложны и многостадийны.

Решение многих проблем на этом пути возможно лишь при наличии рациональных научных и промышленных методологий. В связи с этим очевидно, что настоящая диссертация с этой точки зрения однозначно является актуальной работой.

**Цели и задачи работы.** Основная цель - разработка региоселективных эффективных подходов к синтезу принципиально новых и известных типов циклических систем на основе изоиндолинов с участием замещенных аминокислот и их производных; получение фосфоранов на их основе; разработка доступных и эффективных методов получения функционализированных 2,3-диеноатов на основе аминокислот для синтеза производных пиразолов, триазолов, циклопентенов и фуллеридов; -оптимизация подходов к получению новых гетероциклов и полигетероциклов; выявление зависимости «структура-активность».

**Первый раздел диссертации** представляет собой литературный обзор без названия, содержащий в своем составе восемь разделов:

Синтез пятичленных азогетероциклов на основе аминокислот и их производных;

Синтез шестичленных азогетероциклов на основе аминокислот и их производных;

Синтез семичленных азогетероциклов на основе аминокислот и их производных;

Синтез азиридинов и макроцилов на основе аминокислот и их производных;

Синтез фуллеренсодержащих соединений на основе аминокислот и их производных;

Синтез бензоксазинов из производных антралиновой кислоты;

Аминокислоты в функционализации гетероциклических соединений;

Производные аминокислот в синтезе бензогетероциклов по реакции Виттига

На основании проведенного литературного обзора был сделан вывод о том, что производные аминокислот обладают феноменальными свойствами в качестве актуальных фармакофорных легкодоступных структурных элементов, расширяющий область актуального поиска новых материалов с уникальными свойствами.

**Во втором разделе “Обсуждение результатов”** приведены данные по синтезу фосфоранов; фталимидзамещенных производных карбоновых кислот с участием моно- и бис-илидов

фосфора; бис-илидов на основе пиромеллитовогодиангидрида; гетероциклических систем с фталазиновым фрагментом; имидовмалеопимаровой кислоты; изучению синтезу и свойств алленоатов на основе фосфоранов. Также приведены данные по взаимодействию хлор, бромметилкетонов и диеновых производных и электрохимические свойства полных фуллеренов. Исследована биологическая активность ряда синтезированных соединений. В результате проведенной работы: предложены эффективные подходы к синтезу новых типов полициклических азотистых гетероциклов; разработаны региоспецифичные методы индольных фосфоранов на основе природных аминокислот; на основе полученных соединений реализован синтез бисфосфоранов; разработаны уникальные гетероциклические фосфорсодержащие илиды. На основе диоксофталазинсодержащих фосфоранов и сульфониевых илидов разработана методика создания азотистых гетероциклов, содержащих фталазиндионовый фрагмент. Установлены экспериментальные условия интенсифицирующих синтетические процессы (микроволновый нагрев, ультразвук и прочее). Обнаружен простой способ получения пиразолов, производных малеопимаровой кислоты; исследованы реакции циклоприсоединения к полициклам с созданием уникальных конъюгатов.

Показано, что полученные соединения обладают уникальными физическими и физиологическими свойствами, включая радикально-цепное окисление.

В третьем разделе приведены диссертационные экспериментальные данные.

Результаты, приведенные в диссертации, полностью соответствуют основным выводам работы.

**Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.** Нужно отметить, что в результате выполнения диссертационной работы создано и развито перспективное научное направление по разработке рентабельных подходов направленного синтеза весьма востребованных, известных и новых конденсированных полициклических гетеросистем на основе фосфоранов и илидов серы. Кроме того, разработанные в данной работе подходы к синтезу расширяют возможности использования фосфоранов и создают основу для эффективного получения широкого круга потенциально биологически активных соединений. Предложены селективные методы синтеза кетостабилизированных илидов фосфора с изоиндолиновым фрагментом на основе N-замещенных  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и диаминокислот. Впервые осуществлен синтез бис-илидов фосфора из замещенных глутаминовой и аспарагиновой аминокислот и N,N-пиромеллитдизамещенных аминокислот. Показано, что в условиях внутримолекулярной циклизации стабилизированные фосфораны превращаются в пиридопиридазиноизохинолиновые,

азепиновые, пирролизидиндионовые, индолизинопиридоизоиндолаовые, изохинофталазиновые и индолизидиндионовые, изохинопиридазиноквинолиновые и циклогексеноновые структуры. Важно отметить, что разработан однореакторный метод синтеза широкого круга циклических структур путем внутримолекулярной циклизации имидсодержащих стабилизированных фосфоранов, полученных путем переилидирования *N*-замещенных аминокислот. Найден региоспецифичный и очень простой в исполнении метод синтеза пиразолов и метилпиразолов как результат реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазметана и 2,3-диеноатов с пиромеллитимидным, фенильным, фталимидным, сукцинимидным, малеопимаримидным фрагментами и остатками жирных кислот в присутствии триэтиламина.

Проведенные в диссертационной работе исследования делают доступным эффективные методы синтеза новых и известных типов циклических гетеросистем на основе легкодоступных аминокислот и их производных.

В результате проведенных исследований найден простой в реализации препаративный метод получения имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты, перспективных с позиции практического применения в химии, сельском хозяйстве, медицине, биохимии и в других областях народного хозяйства. Предложена схема региоселективного синтеза пиразолов и *N*-метилпиразолов как результат реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазметана к алленоатам в присутствии триэтиламина. Обнаружен новый рациональный способ синтеза известного феромона самца жука зерновки фасолевой *Acanthoscelides obtectus* (Say) на основе фосфорана. Разработан однореакторный метод синтеза практически важных в медицине и биоорганической химии гетероциклических соединений (изоиндолины, пирролизидиндионы, индолизидиндионы, пирролоизоиндолины и изоиндолдохинолины) внутримолекулярной циклизацией имидсодержащих стабилизированных илидов фосфора. Получен ряд соединений, обладающих выраженной активностью в отношении клеток карциномы печени человека (Нер G2) и клеток лимфобластной лейкемии (Jurkat). Наибольшим цитотоксическим действием обладают алленоаты с дитерпеновым фрагментом, которые можно отнести к перспективным веществам с противоопухолевой активностью.

#### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Предложенные эффективные подходы к синтезу новых типов полициклических гетеросистем и известных циклических структур в результате систематического исследования меж- и внутримолекулярной циклизации производных *N*-замещенных аминокислот могут быть использованы на химическом факультете Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), Институте органической

химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Иркутском институте химии СО РАН (Иркутск), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Институте органической и физиологической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань). Предложенный новый способ синтеза феромона самца жука зерновки фасолевой *Acanthoscelides obtectus* (Say), являющегося злостным вредителем зернобобовых культур, может быть использован как компонент феромонных ловушек в агропромышленном комплексе России.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных в данной работе результатов достигнута благодаря тщательно проведенным экспериментам и применению современных методов анализа (ИК-, масс-, ЯМР-спектроскопии ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, NOESY, HMBC, HSQC), рентгеноструктурный и элементный анализ) для установления структур синтезированных соединений. Результаты исследований представлены на 26 Всероссийских и международных конференциях.

**Вопросы и замечания.** Настоящая работа значима, фундаментальна, в высокой степени достойна Уфимской химической научной школы. Вопросов к ней очень много и трудно избрать для нее наиболее значимые, оставив без внимания остальные, не менее существенные. С другой стороны, замечания к диссертации неизбежны, как и к каждому существенному научному труду.

1. Название раздела 1.1 «Синтез илидов фосфора на основе фталиимидзамещенных одноосновных аминокислот» не вполне соответствует содержанию. Упущены в описании дальнейшие ценные производные 5-9 (табл. 1).
2. Чем обусловлено значимое снижение выхода соединения 8. Не указаны параметры «результатов» - практические выходы или конверсия реагентов.
3. Каким реакционным принципом обусловлено образование соединения 53: карбеновым или нуклеофильным.
4. Чем обусловлен выбор ангидрида малеопимаровой кислоты в качестве объекта исследования (глава 3). В предисловии не отражена цель значимости раздела.
5. В постановке работы к главе 4 не указана непосредственная значимость алленоатов, обозначенная в теме диссертации, очевидная, но не определенная в качестве задачи раздела.

**Резюме.** Диссертационная работа «Фосфораны и алленоаты на основе аминокислот в направленном синтезе азотсодержащих полифункциональных гетероциклов» по новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности

выводов удовлетворяет всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2216 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), а её автор Сахаутдинов Ильшат Маратович заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры органической и биомолекулярной химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», протокол № 1 от 15.01.2024.

Отзыв составили: Русинов Владимир Леонидович, доктор химических наук (специальность 1.4.3 «Органическая химия»), заведующий кафедрой органической и биомолекулярной химии ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина». Учёное звание: член-корреспондент РАН, профессор. Почтовый адрес: Екатеринбург, 620002, ул. Мира, 19; тел.: +7 982-625-45-95; e-mail: v.l.rusinov@urfu.ru....

Уломский Евгений Нарциссович, доктор химических наук (специальность 1.4.3 «Органическая химия»), профессор кафедры органической и биомолекулярной химии ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. Учёное звание: профессор.

Почтовый адрес: Екатеринбург, 620002, ул. Мира, 19; тел.: +7 909005-32-45; e-mail: [ulomsky@yandex.ru](mailto:ulomsky@yandex.ru)....

Подписи д.х.н. В.Л. Русинова и д.х.н. Е.Н. Уломского удостоверяю

Ученый секретарь Ученого совета УрФУ, к.т.н.

В.А. Морозова

