

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Маликовой Рауили Надировны «Синтез и химические трансформации имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по теме «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений» (№ АААА-А17-117011910025-6), при финансовой поддержке РНФ «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами» проект «Дизайн, синтез и изучение зависимости структура-противовирусная активность производных природных терпеноидов и гетероциклов как противогриппозных агентов» (№ 14-13-01307), грантов РФФИ «Поиск и создание новых противовирусных препаратов на основе изоиндолиновых структур и алленов» (№14-03-00180) и «Синтез и механизмы противоопухолевого действия природных соединений, содержащих алленовые и ураильные фрагменты» (№18-53-41004).

Рецензируемая диссертация посвящена развитию подходов к селективной сборке биологически важных дитерпеноидов на основе метил малеопимарата и аминокислот, которые в данной работе получены достаточно в большом количестве и в структурном многообразии. К целому ряду новых дитерпенсодержащих молекул удалось выйти используя разработанный метод конденсации метил малеопимарата с аминами и аминокислотами. Данный метод позволил синтезировать малеопимаримиды даже в случае малорастворимых аминов за счет диспергирования аддуктов под влиянием ультразвукового воздействия и тем самым существенно сократить время реакции и повысить конверсию исходных реагентов и

выходы целевых продуктов. В связи с этим развитие нового подхода к синтезу *N*-малеопимаримидов с целью выхода на потенциально биологически активные соединения с различными фармакофорными группами является **актуальной** задачей.

Целью диссертационной работы является синтез и изучение химических трансформаций новых потенциально биологически активных производных метилового эфира малеопимаровой кислоты на основе различных аминов и аминокислот.

В ходе выполнения работы проведено систематическое исследование по синтезу конъюгатов дитерпена. Диссертант впервые предложил новый способ получения имидов метил малеопимарата и осуществил синтез ряда новых биологически-активных производных на их основе. Впервые синтезированы диазо-, хлорметил- и бромметилкетоны в условиях реакции Арндта-Эйстерта из продуктов конденсации метилового эфира малеопимаровой кислоты с аминокислотами. Автором обнаружены необычные превращения бромметилкена с дитерпеновым блоком в процессе получения органических солей. Предложены удобные пути синтеза гибридных соединений с фармакофорными 1,2,3-триазолным кольцом и адамантильным остатком. В результате проведённых исследований впервые получен ряд новых жирорастворимых метанофуллеренов и циклопентенофуллеренов с остатком дитерпена. Все это характеризует наличие **научной новизны** в диссертационной работе.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11 – 2011 («Диссертация и автореферат. Структура и правила оформления») и **содержит** все необходимые пункты и разделы. Общий объем работы составляет 156 страниц компьютерного набора, в котором содержатся 24 схемы, 4 рисунка, 6 таблиц, ссылки на 165 литературных источника и 2 приложения. Литературный обзор посвящен способам синтеза имидов и амидов малеопимаровой кислоты и её метилового эфира, изучению их реакционной способности и получению потенциальных биологически

активных соединений, полимеров, фоторезистов и хиральных лигандов на их основе. Анализ литературных данных свидетельствует об уникальных свойствах соединений, полученных на основе малеопимаровой кислоты и могут быть полезны для специалистов, работающих в данной области. Наличие достаточного количества публикаций, опубликованных в рецензируемых научных изданиях в течение последних пяти лет (11% включая собственные публикации) говорит о перспективности проводимых исследований в данном направлении. Структура, объем материала и использованные ссылки на литературные источники возражений не вызывают.

Вторая глава посвящена **обсуждению результатов**, в которой описывается разработка метода синтеза имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты. Предложенный эффективный метод синтеза малеопимаримидов под активирующим влиянием ультразвука позволил существенно сократить время реакции. В дальнейшем автор провел ацилирование аминоадамантана хлорангидридами N-малеопимаримидзамещенных аминокислот. Синтез производных 1,2,3-триазолов в условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения метил-2-азидаацетата к аленоатам описан в третьей подглаве обсуждения результатов. Также впервые синтезированы хлор- и бромметилкетоны в условиях реакции Арндта-Эйстерта из продуктов конденсации метилового эфира малеопимаровой кислоты с линейными и протеиногенными аминокислотами. Следующий пункт обсуждения результатов посвящен реакциям циклоприсоединения – это фосфин-катализируемая реакция [3+2]-циклоприсоединения аленоатов к фуллереновому каркасу C₆₀ и [2+1]-циклоприсоединение хлор- и бромметилкетонов к фуллерену C₆₀ по Бингелю; в результате получены циклопентенофуллерены и метанофуллерены, соответственно. Далее демонстрируется способность фуллереновых производных катализировать процесс окисления диадамантилidenа кислородом воздуха под активирующим влиянием ксеноновой лампы на

процесс. Диссертант показал способность адекватно интерпретировать сложные спектры производных метил малеопимарата, в частности, включающие замкнутую каркасную молекулу фуллерена.

Третья глава (экспериментальная часть) диссертационной работы охватывает самую объемную часть работы и содержит в себе информацию о спектральных характеристиках синтезированных молекул и методиках проведения реакций. Результаты испытания на биологическую активность и определение острой токсичности некоторых соединений приведены в приложениях.

Что касается **теоретической и научно-практической значимости работы**, то разработанный способ синтеза *N*-малеопимаримидов в условиях ультразвукового воздействия в среде диметилсульфоксида позволяет получать новые гибридные производные метил малеопимарата с потенциально биологически активными фармакофорными группами. Полученные в данной работе устойчивые функционализированные аллены с дитерпеновым остатком могут быть использованы для получения огромного количества новых структур посредством введения их в реакции циклоприсоединения, кросс-сочетания, циклоизомеризации и т.д. Выявленная высокая цитотоксическая активность алленоатов в отношении клеточных линий опухолевого происхождения делает их перспективными противораковыми агентами. Обнаруженная в ходе исследований способность производных фуллерена с дитерпеновым блоком более эффективно сенсибилизировать процесс окисления кислородом воздуха по сравнению с фуллереном открывает пути их возможного использования в качестве сенсибилизаторов для исследований синглетного кислорода.

Достоверность полученных в работе результатов не вызывает сомнений и базируется на использовании **современных методов органического синтеза**. Структуры полученных впервые соединений доказаны современными **физико-химическими методами анализа** на приборах с высоким разрешением.

Все **выводы** диссертационной работы не противоречат фундаментальным принципам современной органической и физической химии, четко сформулированы и отражают суть проделанной работы.

Публикации, автореферат

По материалам диссертации опубликовано 24 работы, из которых 1 патент РФ, 11 статей в ведущих рецензируемых российских и зарубежных научных журналах, тезисы 12 докладов на международных и российских научно-практических конференциях. Публикации и автореферат и достаточно полно передают содержание диссертации.

При прочтении диссертации и автореферата возникли следующие **замечания и вопросы:**

На стр.44 автор утверждает, что абиетиновая кислота наиболее распространенная смоляная кислота и в схеме 1 показывает получение левопимарой из абиетиновой и дальнейшее введение в реакцию Дильса-Альдера с выделением малеопимаровой кислоты, тогда как в тексте не упоминается как сама левопимаровая кислота, так и ее количественное содержание в используемой смоле. Если обратить внимание на табл.1 в литературном обзоре, то можно заметить, что есть смолы, в которых содержание левопимаровой кислоты выше. Как можно объяснить упомянутое выше утверждение?

При разработке методики синтеза имидов (стр.46) показаны условия конденсации метил малеопимарата и 5-аминоурацила с использованием ДМФА и ДМСО. Чем объясняется выбор этих растворителей при получении имидов на основе более легко растворимых аминов и как ведут себя другие высококипящие растворители в данной реакции?

На стр.26 из выражения «смолы могут быть использованы в процессе нанесения на сталь» не совсем ясно, в качестве чего они могут быть использованы; либо можно было бы написать так: «смолы могут быть использованы для нанесения на сталь».

На стр.31 в последнем абзаце слово «нереактивность» следовало бы заменить на «инертность».

На стр. 66 диссертации и на стр.17 автореферата автор употребил словосочетание «фосфорный илид» вместо фосфониевого илида или илida фосфора.

На стр.47 названия дейтерированных растворителей написаны ошибочно.

Рисунки 3 и 4 иллюстрируют корреляции атомов в режиме НМВС, такую же информацию содержат схемы 6 и 9, корректнее их тоже представить в виде рисунков.

В главе 2.5 автор пишет, что фуллерен C_{60} в качестве антиоксидантов перспективен для лечения синдрома Альцгеймера, т.к. болезнь связана с высоким уровнем свободных радикалов в организме и дает сомнительную ссылку в конце предложения. Известно, что этиология данного заболевания не до конца изучена и по сей день, поэтому данное утверждение требует объяснения, а ссылку стоит уточнить.

Найдены опечатки (стр.16, 47, 48), орфографические (стр. 13, 14, 16, 20, 21, 27) и пунктуационные ошибки (стр.48, 6-я строка) в тексте диссертации и автореферата, которые носят технический характер, а замечания - дискуссионный, поэтому они не затрагивают сути работы.

Оценивая диссертационную работу в целом, **можно заключить**, что диссертационная работа Маликовой Рауили Надировны «Синтез и химические трансформации имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты» представляет собой целостную, логически структурированную и завершенную научно-квалификационную работу, в которой предложены удобные способы синтеза новых конъюгатов дитерпена, представляющие важное научное значение в органическом синтезе и лесохимии. По актуальности, научной новизне, практической значимости и объему проведенных исследований диссертационная работа Маликовой Р.Н. соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых

степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Маликова Р.Н., заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент

Зайнуллин Радик Анварович

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (по кафедре специальной химической технологии), профессор кафедры специальной химической технологии Института экономики и сервиса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ)

Адрес электронной почты: 5599032@mail.ru

Телефон: +7 (347) 242-03-70

«24 » августа 2020 г. Зайнуллин Радик Анварович

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Почтовый адрес: 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1

Телефон: +7 (347) 242-03-70

Веб-сайт: <http://rusoil.net>

Адрес электронной почты: info@rusoil.net

Подпись Зайнуллина Р.А. заверяю:

Проректор по научной и инновационной работе УГНТУ, д.т.н., проф.

Исмаков Рустэм Адипович

