

Утверждаю:

Директор ИОС УрО РАН

Академик РАН

Чарушин Валерий Николаевич



M.L.

ОТЗЫВ

Ведущей организации на диссертационную работу МАЛИКОВОЙ РАУИЛИ НАДИРОВНЫ на тему «**Синтез и химические трансформации имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

3
Диссертационная работа Маликовой Рауили Надировны посвящена разработке путей синтеза новых производных метилового эфира малеопимаровой кислоты на основе различных аминов и изучение их химических трансформаций. Малеопимаровая кислота относится к терпеновым производным, получаемых путем химической трансформации компонентов живицы хвойных деревьев, а именно левопимаровой и абietиновой кислот. Благодаря структурной схожести по строению со стероидными гормонами, малеопимаровая кислота, и её производные обладают высокой биологической активностью, например, противовирусной, антибактериальной, цитотоксической, противоопухолевой, фунгицидной и др. В связи с этим **является актуальным** развитие новых подходов к синтезу таких перспективных, но малодоступных производных малеопимаровой кислоты, как N-малеопимаримиды, включая производные, содержащие фармакофорные фрагменты (1,2,3-триазолы и адамантан), N-малеопимаримидзамещенных аминокислот, а также липофильных производных на основе циклопентенофуллеренов и метанофуллеренов C₆₀. Развитие путей синтетической модификации N-малеопимаримидов позволяет синтезировать практически важные и потенциально биологически активные соединения с ценными фармакофорными группами.

Это отвечает основным направлениям стратегии НТР РФ, в частности разделам: а) (а) переход к передовым цифровым, интеллектуальным производственным технологиям, роботизированным системам, новым материалам...) в) (переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения ...), а также разделу 3) (исследования в области понимания процессов, происходящих в обществе и природе, развития природоподобных технологий....).

Структура диссертации

Изложение диссертационной работы традиционное: диссертация изложена на 156 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных

диссертантом результатов, включая исследование биологической активности полученных соединений, экспериментальной части, содержащей описания методов синтеза и анализа строения полученных соединений, заключения, списка литературы, который состоит из 156 ссылок на российские и зарубежные источники, а также двух приложений к работе, описывающих цитотоксическую активность малеопимаровой кислоты и ее производных, а также ранозаживляющую активность фуллерензамещенных производных и острую токсичность N-малеопимаримидов.

В свою очередь, литературный обзор состоит из трех подразделов, первый из которых посвящен особенностям химических трансформаций малеопимаровой кислоты: ее трансформаций в имиды, амиды, полимеры, другие органических материалы (фоторезисты и хиральные лиганды), реакций этерификации малеопимаровой кислоты. Второй раздел посвящен реакциям с участием метилового эфира малеопимаровой кислоты, включая образование имидов при сохранении сложноэфирной функции. Наконец, третий раздел описывает образование терпеновых аддуктов путем реакций циклоприсоединения фуллерена, например, к производным левопимаровой кислоты.

На основании проведенного детального анализа литературных данных автором были сформулированы основные направления представленной работы, а именно развитие эффективных путей химической модификации малеопимаровой кислоты и ее эфира как метода создания новых практически ценных соединений и материалов.

Список использованной литературы показывает полноту проведенного анализа ранее опубликованных по тематике диссертации данных. В его составе представлены работы различных периодов, причем в достаточном количестве представлены работы последних пяти лет.

Вторая глава диссертационной работы посвящена обсуждению полученных экспериментальных результатов. Глава состоит из семи основных разделов, где в первом обсуждаются полученные автором результаты по конструированию имидов, содержащих фрагменты гетероциклических и алифатических аминов, аминокислот (аланинов, валина, аспаргиновой и глутаминовой кислот и их эфиров), а также гидразинов, на основе метилового эфира малеопимаровой кислоты. Для доказательства структуры полученных соединений автором грамотно применялись методы 1D и 2D ЯМР 1H, 13C и 15N спектроскопии, в частности методы ЯМР HSQC, HMDS и N-HMBC. Второй раздел посвящен описанию синтеза производных адамантана, как потенциального фармакофора, на основе метилового эфира малеопимаровой кислоты. Здесь авторами, хотя и с низкими выходами были получены продукты прямой конденсации метилового эфира малеопимаровой кислоты с аминоадамантаном, а также успешно, с выходами до 84%, осуществлено введение фрагментов аминоадамантана в ранее описанные в разделе 2.1 продукты конденсации метилового эфира малеопимаровой кислоты, а аминокислотами. Опять же, для доказательства строения полученных соединений диссертантом использовались методы 1D и 2D ЯМР спектроскопии. Производные аминокислот, описанные в разделе 2.1 оказались достаточно благодарными объектами для исследования, поэтому в последующих разделах диссертантом была изучены их применимость для получения разнообразных производных. Так, в разделе 2.3 автором изучены методы функционализации метилового эфира малеопимаровой кислоты еще

одним популярным фармакофором, 1,2,3-триазолом, путем реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения метил-2-азидацетата к аленоатам, полученным из производных аминокислот, описанных в разделе 2.1. В результате с выходами 40-58% были получены соответствующие производные 1,2,3-триазола. Низкие выходы диссертант объясняет неполной конверсией аленоатов. При этом диссертантом было отмечено повышение конверсии аленоатов при использовании метил-2-азидацетата в более высокой стехиометрии. Структура полученных соединений была скрупульно доказана диссертантом с использованием широкого набора физико-химических методов. Раздел 2.4 диссертации посвящен синтезу бром- и хлорметилкетонов на основе производных N-малеопимаримидзамещенных аминокислот. Для получения хлор- и бром-метилкетонов диссертант успешно использовалась процедура Арндта-Эйстера путем взаимодействия диазометана с хлорангидридами (N-малеопимаримидзамещенных аминокислот), синтезированных *in situ* действием оксалилхлорида. При этом, наряду с образованием целевых диазокетонов, диссертантом во всех случаях, независимо от природы исходных соединений, отмечено образование хлорметилкетонов, как продуктов побочной реакции Нирейштайна. Бромметилкетоны были синтезированы с выходами от 88 до 97% путем взаимодействия диазокетонов с бромистоводородной кислотой. Полученные таким образом бромметилкетоны являются ценными синтонами для органического синтеза. В рамках данной работы диссидентом была осуществлена попытка получения илидов серы и фосфора путем взаимодействия некоторых бромметилкетонов с диметилсульфидом и трифенилфосфином. Однако, вместо ожидаемых соединений в реакции с диметилсульфидом диссидентом наблюдалось образование исключительно продукта замещения брома остатком метилмеркаптана, тогда как в случае трифенилфосфина происходило дебромирование альфа-бромкетона до свободного кетона.

Наконец в разделе 2.5 диссидентом описаны два метода функционализации метилового эфира малеопимаровой кислоты фрагментами фуллерена C₆₀. В качестве первого диссидентом использовался метод Бингеля, заключающийся в [2+1] циклоприсоединении (аннелировании циклопропанового фрагмента) к фуллереновому каркасу с образованием метанофуллеренов, что было реализовано путем взаимодействия C₆₀ с хлор- и бромметилкетонами в толуоле в присутствии ДБУ в качестве основания. С целью выявления зависимости влияния природы галогена и соотношения реагентов на эффективность образования метанофуллеренов диссидентом были изучены особенности реакции методом ВЭЖХ. На основании полученных данных была показана более высокая реакционная способность хлорметилкетонов в описываемых условиях в качестве циклопропанирующих агентов. Структура продуктов была доказана методами ЯМР 2D спектроскопии HSQC, HMBC, COSY, NOESY. Далее диссидентом был продемонстрирован метод функционализации ядра C₆₀ путем катализируемого [3+2] – циклоприсоединения аленоатов (1,3-диполей), описанных в разделе 2.3 и успешно использованных для получения 1,2,3-триазолзамещенных производных, с фуллереном C₆₀, как диполярофилом. Используя данный подход, диссидентом были успешно синтезированы с выходами 39-52% ранее неизвестные моноаддукты фуллерена C₆₀, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей.

Разделы 2.6 и 2.7 следует отметить отдельно, так как они посвящены исследованию прикладных свойств соединений, описанных диссидентом в предыдущих разделах. Так,

производные фуллерена 73, 74, 83, 84, 86, описанные в разделе 2.5 диссертации, были изучены в качестве фотоинициаторов процессов окисления, что было успешно продемонстрировано на примере окисления трифенилfosфиноксида кислородом воздуха при комнатной температуре при дневном свете и в свете ксеноновой лампы. При этом диссидентом установлена зависимость природы фотоинициатора на его катализирующую способность, а также влияние источника света на скорость реакции. Так, в случае циклопентанофуллерена 83, в котором фуллерен соединен с фрагментом метилового эфира малеопимаровой кислоты спейсером минимальной длины, количественное окисление в трифенилfosфиноксид протекает за 5 часов, что в 2.5-3 раза быстрее чем в случае производных фуллерена 73, 74, 84, 86, а использование ксеноновой лампы сокращало время полно конверсии до 0.5 часов. Применимость выбранных условий диссидентом продемонстрирован на примере окисления диадаматилидена до его оксирана: образование целевого продукта с выходом до 62% протекает в течение 8 часов. Структура последнего была доказана спектральными методами. В разделе 2.7. диссидентом исследована цитотоксическая активность продукта конденсации метилового эфира малеопимаровой кислоты с фенилгидазином 25, его острая токсичность, а также острые токсичность и ранозаживляющая активность некоторых алленоатов и метанофуллерена 82. К сожалению, нумерация алленоатов в данном разделе не соответствует таковой соединений в разделе 2.3, поэтому не совсем понятно, о каких соединениях идет речь. В целом, диссидентом продемонстрирован практическая применимость полученных соединений.

В главе 3 приведены экспериментальные методики синтеза исходных и конечных продуктов, а также приведены подробные физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений. Экспериментальная часть работы выполнена на высоком профессиональном уровне и, тем самым, достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Все соединения были синтезированы в достаточных количествах для их подробного охарактеризовывания с использованием методов ИК-спектроскопии, одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{15}N а также масс-спектрометрии.

Научная новизна проведенного исследования заключается в следующем:

1. Разработан эффективный метод синтеза малеопимаримидов путем конденсации метилового эфира малеопимаровой кислоты с аминокислотами и аминами различного строения в условиях ультразвукового воздействия в среде диметилсульфоксида..
2. Разработан межмолекулярный способ синтеза производных метил малеопимарата, содержащих в структуре фармакофорное 1,2,3-триазольное кольцо.
3. Предложен удобный способ получения гибридных соединений с адамантильным остатком, присоединенным к N-малеопимаримидзамещенным аминокислотам амидной связью.
4. Установлено, что при обработке бромметилкетона диметилсульфидом происходит дезалкилирование образующейся сульфониевой соли до сульфида, а в реакции с трифенилfosфином бромметилкетон восстанавливается до кетона.

5. Впервые получены метанофуллерены путем [2+1]-циклоприсоединения хлор- и бромметилкетонов к фуллерену C₆₀ и циклопентенофуллерены в условиях фосфин-катализируемого [3+2]-циклоприсоединения алленоатов к фуллереновой сфере. Показано, что хлорметилкетоны являются более выгодными циклопропанирующими агентами по сравнению с бромметилкетонами.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в следующем. Диссертантом разработан эффективный метод конденсации производных малеопимаровой кислоты, продуктов химической трансформации живицы хвойных деревьев, с аминами и аминокислотами. В результате диссидентом получена серия потенциально биологически активных соединений с фармакофорными и функциональными группами: производные хлор-, бромметилкетонов, сульфида, алленоатов, адамантана, 1,2,3-триазола, фуллерена C₆₀. В некоторых случаях, для малорасторимых аминов, автором была осуществлена оптимизация метода за счет диспергирования аддуктов путем ультразвукового воздействия, что позволило существенно сократить время реакции и повысить выход целевых продуктов. Среди полученных алленоатов с дитерпеновым фрагментом диссидентом обнаружены соединения, обладающие выраженной цитотоксичной активностью в отношении клеточных линий опухолевого происхождения, также найдена ранозаживляющая активность метанофуллерена, синтезированного из малеопимаримидзамещенного γ-эфира глутаминовой кислоты.

Публикации

Диссертационный материал полностью отражен в автореферате, а также в 11 опубликованных статьях по тематике диссертации, 1 патенте РФ, а также в виде 12 тезисов на российских и международных конференциях.

В целом диссертационное исследование изложено хорошо, но при прочтении диссертации возник ряд замечаний и вопросов.

1. По оформлению диссертации:

- В литературном обзоре (глава 1) и обсуждении результатов (глава 2) соединения пронумерованы одинаковым образом, что затрудняет прочтение работы, так как непонятно о каком соединении под одним и тем же номером идет речь
- В литературном обзоре при обозначении условий реакции и названий реагентов в схемах использован английский язык, тогда как следовало использовать русский
- В литературном обзоре отсутствует нумерация схем химических превращений
- В ряде случаев в литературном обзоре наблюдается различный размер схем химических превращений
- В разделе 2.7 диссертации, посвященном описанию биоактивности полученных соединений, нумерация алленоатов 29-33 не отвечает их структурным формулам из раздела 2.3.

- На рис. 2 диссертации (стр. 63) неудачным выглядит термин «Конверсия» для обозначения оси ординат, особенно в аспекте кривых расходования исходных соединений
- Выражение на стр. 63 «По полученным кривым определены лучшие выходы метанофуллеренов по времени...» явно является неудачным
- Стр. 66: Выражение «...нуклеофильной атакой фосфина по центральному сп-гибридизованному атому» выглядит странным ввиду отсутствия в составе реагентов сп-гибридизированных атомов углерода
- В экспериментальной части (глава 3) для описания цвета вещества диссертант использует слово «белый», тогда как более уместно было использовать слово «бесцветный»
- В экспериментальной части (глава 3) для многих соединений (например, 5, 9, 10, 11, 18, 19, 22, 36, 47-50 и далее по тексту) автор по забывчивости не указал данные элементного анализа, при этом для соединений 22, 47-50 не указаны даже данные масс-спектрометрии.
- Спектры ЯМР ^{13}C следует описывать с точностью до первого знака после запятой, а не до второго, как в диссертации
- Описание метода синтеза и физико-химических характеристик соединений 51-55 расположено не в соответствии с нумерацией после соединения 50, а после соединения 65, что затрудняет прочтение. Далее после номера 55 расположен номер 66, а описание соединений 56-59 пропущено.
- В заключении как диссертации, так и автореферата имеются два различных раздела «Заключение» и «Выводы», тогда как необходим один раздел, обобщающий результаты работы. Кроме этого, в составе выводов отсутствует необходимый раздел «Перспективы дальнейшей разработки темы»

2. В работе, к счастью крайне редко, встречаются опечатки (стр. 47, раздел 2.1 пятая строка сверху «дейтерийхлорформ» вместо «дейтеро-хлороформ», там же восьмая строка сверху «дейтерий ДМСО», а должно быть «дейтеро-ДМСО»; несогласованные предложения (стр. 9 автореферата, вторая строка после схемы 5).

3. По содержанию диссертации:

Взаимодействие альфа-бромометилкетонов с трифенилфосфином, приводящее к образованию кетонов описано в многочисленных литературных источниках, поэтому диссидентту следовало сделать пояснение, что данное превращение впервые наблюдалось в рядах бромометилкетонов метилового эфира малеопимаровой кислоты.

4. Вопросы по существу:

1. При конденсации с метиловым эфиром малеопимаровой кислоты диссидентом использованы различные *D,L*-аминокислоты и их производные. Наблюдался ли диссидентом один или два набора сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C и в каком соотношении (для ЯМР ^1H). Если наблюдался один набор, то как это можно объяснить?

2. Известно, что при фотогенерировании синглетного кислорода могут протекать побочные процессы, вызванные, например, влиянием растворителя. В частности, известно, что толуол может вступать во взаимодействие с синглетным кислородом. Исследовалось ли диссертантом влияние природы растворителя на скорость фотоокисления? Наблюдались ли диссертантом образование побочных продуктов окисления толуола в описанных условиях? Чем был обусловлен выбор толуола, а не, например, неароматических растворителей, тем более что используемые диссертантом производные фуллерена хорошо растворимы в большинстве растворителей?

3. Из химии альфа-галогенацитофенононов известно, что их взаимодействие с трифенилfosфином приводит к образованию продуктов дегалогенирования (как правило, дебромирования), а именно свободных кетонов, только в присутствии протонных растворителей. Тогда как в аprotонных растворителях более часто фиксируется образование енол-галогентрифенилфосфониевых солей, которые достаточно стабильны и могут быть выделены препартивно. В качестве источника протонов в описываемом диссертантом механизме образования кетона из бромометилкетона указана вода. Пожалуйста, поясните, что является источником воды для данного превращения, ведь согласно экспериментальной части растворителем для проведения реакции являлся сухой ³бензол? Возможно ли разложение промежуточно образовавшегося продукта на стадии хроматографирования?

4. В разделе 2.6 диссертации указана многократная возможность использования новых соединений, полученных в рамках работы, в качестве катализаторов процессов окисления. При этом отсутствуют данные по экспериментам по повторному применению катализаторов. Проводились ли эти эксперименты? Какое количество циклов катализаторы могут быть использованы? Каким образом происходит выделение катализатора из реакционной массы?

5. К разделу 2.6: Каким образом авторы объясняют тот факт, что не происходит окисление новых катализаторов в отличие от ранее описанных?

6. На стр. 63 диссертации приведены данные по образованию продуктов бис- и полиприсоединения к фуллерену галогенометилкетонов. Каким образом были обнаружены эти продукты? Были ли они охарактеризованы?

7. На стр. 65 приведены данные по растворимости новых конъюгатов фуллерена в подсолнечных маслах. Необходимо пояснить, какое практическое использование соединений обуславливает этот факт

Необходимо отметить, что замечания и вопросы носят лишь частный и/или дискуссионный характер и николько не умаляют очевидных достоинств настоящей диссертационной работы.

С содержанием данной диссертации следует ознакомить Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Иркутский институт химии им.

А.Е. Фаворского СО РАН (г. Иркутск), Институт углехимии и химического материаловедения ФИЦ УУХ СО РАН (г. Кемерово), Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН (г. Новосибирск) и др.

Диссертационная работа Маликовой Рауили Надировны является законченным научным исследованием, которое отличается научной новизной, выполнено на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне с привлечением всех необходимых современных физико-химических методов анализа. Достоверность полученных диссидентом данных и научных результатов не вызывает сомнений. Автореферат полноценно отражает содержание диссертации и проведенного исследования. Результаты исследования изложены в 24 работах, в том числе в 11 научных статьях в рецензируемых журналах, соответствующих требованиям ВАК РФ предъявляемым к журналам, в которых должны быть опубликованы основные результаты работ.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости Диссертационная работа Маликовой Рауили Надировны «Синтез и химические трансформации имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Маликова Рауиля Надировна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на семинаре лаборатории координационных соединений ИОС УрО РАН (протокол № 1 от 29 января 2020 г.), присутствовало 6 чел. (категории научный персонал).

29.01.2020 г.

Доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия)

Зырянов Григорий Васильевич

Должность: Ведущий научный сотрудник лаборатории координационных соединений ИОС УрО РАН

Адрес: 620137, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20

Телефон: +7(343) 3741189

Адрес электронной почты: gvzyryanov@gmail.com

Доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия)

Копчук Дмитрий Сергеевич

Должность: Научный сотрудник лаборатории координационных соединений ИОС УрО РАН

Адрес: 620137, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20

Телефон: +7(343) 3741189

Адрес электронной почты: dkopchuk@mail.ru

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

Адрес: 620137, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20

Телефон: +7 (343) 369-30-58

Адрес электронной почты организации: charushin@ios.uran.ru

Адрес официального сайта организации: <https://www-ios.uran.ru/>

Мы, Зырянов Григорий Васильевич и Кончук Дмитрий Сергеевич, согласны на включение наших персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 002.198.02, и их дальнейшую обработку.

Подпись Зырянова Г.В. и Кончука Д.С. заверяю:

Ученый секретарь ИОС УрО РАН

Секретарь Д.В. Красников

