

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Исламовой Айсылу Фанилевны  
«Синтез циклопентенофуллеренов и метанофуллеренов из алленоатов и  
галогенметилкетонов на основе карбоновых кислот»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

### 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Исламовой А.Ф. посвящена актуальной проблеме создания новых эффективных методов синтеза липофильных биосовместимых производных фуллерена  $C_{60}$ . Молекулы фуллеренов представляют собой трёхмерные углеродные каркасы. Благодаря своей уникальной структуре фуллерены и их производные обладают рядом интересных свойств, обеспечивающих их потенциальное применение на практике в качестве противовирусных, антибактериальных средств, антиоксидантов, препаратов для фотодинамической и химической терапии онкологических заболеваний, компонентов устройств органической электроники. К настоящему моменту наиболее широко исследована биологическая активность водорастворимых производных фуллеренов и разработано множество путей их синтеза. Вместе с тем биосовместимые липофильные производные фуллеренов, обладающие приемлемой растворимостью в природных маслах, также представляют значительный интерес. Так, известны публикации, где в опытах на животных было показано, что оральный приём раствора фуллерена  $C_{60}$  в оливковом или другом натуральном масле повышает устойчивость к окислительному стрессу, снижает побочные эффекты химиотерапии раковых заболеваний и оказывает другие положительные воздействия, в том числе способствует увеличению продолжительности жизни по сравнению с контрольной группой. Однако растворимость немодифицированного фуллерена в натуральных маслах составляет не более 1 мг в мл. Для исследования биологической активности липофильных производных фуллерена и получения достоверных результатов необходима разработка эффективных методов синтеза, позволяющих получать соединения с улучшенной растворимостью в маслах. Таким образом, диссертационная работа Исламовой А.Ф., направленная на разработку методов синтеза липофильных циклопентенофуллеренов и метанофуллеренов из алленоатов и галогенметилкетонов на основе карбоновых кислот, является **актуальной и важной**.

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

- разработан метод синтеза новых N-замещённых аминокислот на основе эндикового и алкенилзамещённого янтарного ангидридов в результате термической реакции с различными аминокислотами;

- предложен способ синтеза нового типа стабильных экзоциклических алленоатов на основе N-замещённых аминокислот;

- осуществлён препаративный синтез липофильных метанофуллеренов и циклопентенофуллеренов с использованием в качестве исходных соединений доступных N-замещённых аминокислот, жирных кислот, моноэфиров адипиновой кислоты;

- в ходе выполнения работы с использованием предложенных новых подходов к синтезу было получено и охарактеризовано более 80 новых соединений.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Установлено, что путем олефинирования кетенов, полученных на основе моноэфиров адипиновой кислоты, жирных кислот, N-замещённых аминокислот фосфониевым илидом по Виттигу, образуются стабильные алленоаты. Разработан путь синтеза нового типа стабильных экзоциклических алленоатов с использованием в качестве прекурсоров N-замещённых аминокислот и 1-фенил-3-(трифенилфосфоралиден)пирролидин-2,5-диона. Продемонстрирована цитотоксическая активность полученных алленоатов по отношению к клеточным линиям опухолевого происхождения. Синтезированы липофильные метанофуллерены и циклопентенофуллерены, растворимые в растительных маслах. Для полученных метанофуллеренов обнаружено ингибирующее действие в процессах жидкофазного радикально-цепного окисления.

**Структура диссертации, её содержание.** Диссертационная работа (139 стр.) построена классически и включает введение, литературный обзор (на 38 стр.), обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, выводы, список сокращений, список литературы (240 библиографических записей), приложения А и В. 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 по теме «Химические свойства и биоактивность фуллерена и его производных». По результатам анализа литературы Исламова А.Ф. подчеркивает большой потенциал применения фуллеренов в различных биомедицинских приложениях и одновременно указывает на недостаток научной информации, касающейся исследований биологических свойств липофильных фуллеренов, также представляющих значительный интерес. Недостаток информации для липофильных фуллеренов автор работы связывает с отсутствием на данный момент эффективных синтетических подходов, основанных на доступных субстратах и позволяющих получать производные фуллеренов, растворимые в маслах, в граммовых количествах. 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 пяти разделов. В первом разделе описан способ синтеза новых N-замещённых аминокислот с норборненовым и сукцинимидным фрагментами путём прямого сплавления эндикового или янтарного ангидрида с аминокислотами. Метод позволяет получать ряд новых соединений с достаточно высокими выходами из коммерчески доступных предшественников. Второй раздел посвящён синтезу 2,3-диеноатов из различных N-замещённых аминокислот и жирных кислот. Синтез включает несколько стадий. Получение соответствующего хлорангидрида с последующей обработкой продукта триэтиламиноом приводит к образованию кетена, при взаимодействии которого с фосфониевым илидом по Виттигу получается алленоат. Интересно, что в случае реакции с кислотами, содержащими сукцинимидный или эндиковый фрагмент, удалось существенно повысить выходы целевых алленоатов в результате замены тионилхлорида на оксалилхлорид при получении соответствующих хлорангидридов. Третий раздел содержит описание синтеза бром- и хлорметилкетонов на основе эфиров адипиновой кислоты и N-замещённых аминокислот с сукцинимидным фрагментом. В четвертом разделе описан метод синтеза циклопентенофуллеренов в ходе фосфин-катализируемой реакции [2+3]-циклоприсоединения алленоатов к фуллерену C<sub>60</sub>. Также этот раздел включает данные по исследованию растворимости полученных циклопентенофуллеренов в льняном и подсолнечном маслах и ТВИН-60. Пятый раздел посвящён синтезу метанофуллеренов с использованием полученных в настоящей работе бром- и хлорметилкетонов, а также исследованию растворимости полученных производных фуллерена C<sub>60</sub> в маслах.

В **экспериментальной части** (третья глава) Исламова А.Ф. подробно описывает реактивы, материалы, приборы и оборудование, используемые в работе, приводит методики синтеза всех полученных соединений, данные элементного анализа, ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР.

**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 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР проводилось с использованием современных импульсных методик двумерных корреляций химических сдвигов COSY, HMQC, HMBC. Таким образом, **достоверность полученных результатов не выражает сомнений**.

Выводы чётко сформулированы автором, полностью отражают полученные результаты работы.

**Научные положения и выводы**, сформулированные в диссертации, теоретически обоснованы, подтверждены экспериментальным материалом и современными физико-химическими методами анализа.

**Автореферат** представляет собой сжатое изложение результатов диссертации Исламовой А.Ф. и полностью соответствует диссертационной работе.

Вопросы и замечания по диссертационной работе и её автореферату:

1. Аллены, полученные в рамках диссертационной работы, потенциально могут существовать в виде двух оптических изомеров. Проверяться ли энантиоселективность разработанного способа синтеза алленов?
2. Выходы в реакции алленоатов с фуллереном  $C_{60}$  составляли от 30 до 80%. Что представляет собой оставшиеся 20-70%? Были ли выделены бисаддукты реакции присоединения?
3. Проверяться ли растворимость чистого фуллерена в льняном, подсолнечном масле и ТВИН-60 в тех же условиях, что и растворимость полученных производных фуллеренов? Насколько растворимость чистого фуллерена меньше в этих маслах в сравнении с растворимостью полученных соединений?
4. Вероятно, повысить растворимость циклопентенофуллеренов можно в результате замены  $CH_3$ - в сложноэфирной группе на алкильный радикал с большей длиной цепи. Как такая замена может отразиться на выходах реакции получения алленоатов и соответствующих циклопентенофуллеренов?
5. В работе присутствует небольшое количество опечаток и неудачных формулировок, например:
  - схема 5, стр. 51 – в структуре кетена и целевого аллена лишний углерод. В автореферате данные соединения изображены верно;
  - некоторые схемы неудобно воспринимать (например, схема 16 на стр. 60 и схема 23 на стр. 68), т.к. там указаны номера соединений и выходы, но не указана длина алкильной цепи.

Указанные замечания не являются принципиальными и не снижают качества и значимости работы.

По материалам диссертации опубликовано 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК (в том числе 4 в изданиях, входящих в базы данных Web of Science и Scopus), а также тезисы 22 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

### **Заключение**

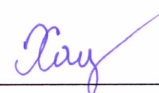
Работа соискателя Исламовой Айсылу Фанилевны «Синтез циклопентенофуллеренов и метанофуллеренов из алленоатов и галогенметилкетонов на основе карбоновых кислот» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решены важные задачи



в области органической химии, а именно – разработаны подходы к синтезу новых липофильных циклопентонофуллеренов и метанофуллеренов с использованием доступных N-замещённых аминокислот, жирных кислот и моноэфиров адипиновой кислоты. 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 ее автор, Исламова Айсылу Фанилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

Хакина Екатерина Александровна



«24» марта 2022 г.

кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник лаборатории ядерного магнитного резонанса Федерального государственного бюджетного научного учреждения Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

E-mail: khakina90@ineos.ac.ru

тел.: +7 (926) 966-01-72

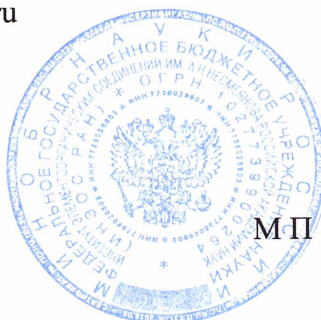
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук  
119991, ГСП-1, Москва, 119334, ул. Вавилова, 28

E-mail: larina@ineos.ac.ru

тел.: +7 (499) 135-92-02

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru>

Подпись Хакиной Е.А. заверяю,  
ученый секретарь ИНЭОС РАН  
кандидат химических наук



/ Е. Н. Гулакова

«24» марта 2022 г.