

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Латыповой Ляйсан Рамилевны  
«Синтез соединений индольного ряда на основе алкенилзамещенных соединений»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальности 1.4.3 Органическая химия

### Актуальность темы диссертационной работы

Химия гетероциклических соединений является одним из наиболее быстро развивающихся областей органической химии, поскольку гетероциклические структуры являются основой для создания современных лекарственных препаратов, агрохимических средств и перспективных материалов. Особое место в ряду гетероциклических соединений занимают производные индола, синтез которых интересен как с теоретической, так и с практической точек зрения. В указанном ряду обнаружены соединения, обладающие антибактериальной и противовирусной активностью. Некоторые замещенные индолы и индолины являются основой агрохимических препаратов. Полизамещенные пространственно напряженные соединения этого ряда обладают интересными физико-химическими свойствами, имеющими практическое значение. Поэтому разработка новых простых и эффективных методов синтеза замещенных индолинов и индолов представляет важную современную задачу. Кроме того, синтез и исследование реакционной способности оригинальных, дважды замещенных в положении 2, индолов, - 2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1*H*-индолов, остается одной из наименее изученных тем в области индольных соединений и представляет значительный научный интерес. В связи с этим, диссертационная работа Латыповой Л.Р., посвященная синтезу производных индола путем циклизации алкенилзамещенных ариламинов под действием кислот Брэнстеда и Льюиса и исследованию химических превращений и свойств полученных соединений, является актуальной.

### Структура и содержание работы

Диссертация Латыповой Л.Р. изложена на 170 страницах и имеет традиционную структуру: состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений, списка цитируемой литературы, содержащего 216 ссылок, и одного приложения.

В первой части (литературном обзоре) исчерпывающе проанализированы и обобщены методы синтеза исходных *N*-алкениланилинов, *орто*- и *пара*-алкенилариламинов, описаны разнообразные методы их циклизации, включая синтез

хиральных замещенных индолов, обсуждаются механизмы реакций. Большая часть ссылок относится к опубликованным за последние 15 лет материалам.

Вторая глава (обсуждение результатов) содержит описание результатов собственной работы диссертанта. Методами электрофильного нитрования, бромирования и хлорирования в серной кислоте, а также радикального бромирования и хлорирования 2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1*H*-индола диссертантом были получены 5-нитро-, 6-нитро-, 4,6-динитро-, 5-бром-, 5,7-дибром-, 6-хлор-, 4,6-дихлор-, 7-хлор-, 5,7-дихлор- и другие производные. Установлено, что состав продуктов реакции нитрования зависит от соотношения реагентов. Разработан синтез индолин-3-она путем окисления 2-метил-2-этилиндолина. Латыповой Л.Р. подробно изучена реакция замещенных анилинов с хлористым тиоилом. В зависимости от условий могут быть получены различные гетероциклы (индол, карбазол и оксазепин) или метилсульфанил(цикло)алкильные производные. Описан синтез и свойства производных 1-фенил-1*H*-индола и впервые полученного поли(2-этил-3-метилиндола). Следует отметить, что автор подробно описывает в тексте 2 главы  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР и масс-спектры новых соединений, подтверждающие структуру, рассматривает наиболее вероятные механизмы реакций. Интересно изложено исследование полимерной структуры, люминесценции и результатов DFT-расчетов фрагмента полимерной цепи новых поли[2-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)анилин]поли(2-этил-3-метилиндола) и поли(2-этил-3-метилиндола). В последнем разделе второй главы исследованы пять возможных направлений применения полученных производных индола.

В экспериментальной части (третья глава) представлены методики синтеза и описаны физико-химические характеристики полученных соединений.

### **Научная новизна**

Предложен подход к синтезу 4,6-динитро-, 5- и 6-нитро-, 5- и 6-амино-, 6-хлор-, 5-бром-, 5,7-дибром- и других производных 2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1*H*-индола, основанный на реакциях нитрования, каталитического гидрирования и окислительного галогенирования.

Латыповой Л.Р. получены новые производные индола, содержащие карбонильные и иминогруппы в положении С-3 индольного кольца.

Разработан способ получения соединений ряда индола из *N*-2-хлорпроп-2-енил- и *N*-2-хлор-1-метилбут-2-енил-*N*-фениланилина, а также *орто*-циклогексен-1-ил- и 1-метилбутен-1-ил-анилина.

Диссертантом предложен практичный синтез базового соединения для полимераналогичных превращений с получением новых производных ряда полианилина –



поли[2-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)анилина], растворимого в органических растворителях.

Разработан новый метод получения поли(2-этил-3-метилиндола) с содержанием 1,5-присоединенных мономерных звеньев.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационной работы**

Работа отличается значительным объемом теоретических и практических результатов. Теоретическая значимость работы обеспечивается тем, что автором на основании изучения влияний условий реакции на результат предложены подходы к синтезу азот-, кислород- и галогенсодержащих производных 2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1*H*-индола. Впервые показана возможность получения индольных и метилсульфанил(цикло)алкильных производных из *орто*-(цикло)алкениланилинов с аллильным или винильным положением двойной связи. Впервые предложен синтез новых производных поли[2-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)анилина] и на его основе разработан эффективный синтез нового поли(2-этил-3-метилиндола) с 1,5-сочлененными индольными фрагментами.

Латышовой Л.Р. проведен большой объем экспериментальных работ, обнаружен ряд неожиданных продуктов превращения, таких например, как дибензоазепин **50**, соединений **30-41**, что свидетельствует о высоком экспериментальном мастерстве диссертанта.

Обращает на себя внимание стремление диссертанта найти практическое применение полученным соединениям. Высокое практическое значение работы определяется тем, что в ряду производных 2-метил-2-этилиндолина выявлены соединения, обладающие антиоксидантной, антибактериальной, рост-регулирующей и антикоррозионной активностью. Установлено, что производные полианилина, содержащие алкенильные заместители в аминогруппе полимера, обладают противобактериальной активностью. Показана возможность применения поли[2-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)анилина] и поли(2-этил-3-метилиндола) в качестве компонентов датчиков влажности. Практическая ценность результатов исследования подтверждена тремя патентами РФ.

Полученные в диссертационной работе результаты 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 (г. Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского ИЦ РАН (Казань).

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность**

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных методов анализа, таких, как спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$ , включая двумерные корреляции, масс-спектрометрия высокого разрешения, термогравиметрический анализ, ВЭЖХ. Экспериментальные наблюдения подтверждены квантово-химическими (DFT) расчетами.

Согласованность с литературными данными и применение общепринятых методов тонкого органического синтеза, воспроизводимость результатов эксперимента подтверждают обоснованность выводов, научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Выводы соответствуют поставленным целям, их достоверность не вызывает сомнений.

#### **Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации**

Результаты работы получили хорошую апробацию. Они представлены с опубликованием тезисов на 12 конференциях различного уровня.

По материалам диссертации опубликованы 9 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, в том числе 7 статей – в журналах, входящих в базы данных Web of Science и Scopus, получены 3 патента РФ на изобретения, издана 1 коллективная монография, а также 15 тезисов докладов, представленных на российских и международных конференциях.

Представленный автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, соответствует научной специальности, по которой представлена работа.

#### **Замечания и вопросы**

При прочтении текста диссертационной работы возникли вопросы:

- 1) Почему при бромировании индолина **2** действием 1 экв. NBS преимущественно образуется 5-бромпроизводное **9a**, а замена NBS на NCS приводит к преимущественному образованию 7-хлорпроизводного **13**?
- 2) На стр. 67 (схема 2.18) соединения **39**, **40**, **41** изображены как индивидуальные энантимеры. В экспериментальной части эти соединения названы как



энантиомерно чистые, например, соединение **39** N-{2-[(1*S*,2*S*,3*S*)-2-гидрокси-1-метил-3-(метилсульфанил)бутил]фенил}-4-метилбензолсульфонамид. Поскольку в реакциях получения соединений **39-41** не использовалось никакого асимметризирующего агента (хирального индуктора), из рацематов **32**, **34** и **36** должны образоваться соответствующие рацемические производные, которые были выделены в виде индивидуальных диастереомерных рацематов. Правильно было бы использовать в их названиях дескрипторы (1*S*\*,2*S*\*,3*S*\*)-... То же относится и к соединению **42** с *транс*-расположением гидроксильных групп (схема 2.19), которое в экспериментальной части (с. 129) имеет стереодескриптор (1*R*,2*R*). В диссертации указано, что «Структура продуктов **39-41** доказана на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, масс-спектрометрии и элементного анализа». Подробные данные об отнесении конфигурации отсутствуют. Как была установлена относительная конфигурация хиральных центров соединений **39-41**?

- 3) Почему соединению **45** (схема 2.20), образуемому из рацемата, приспана (*S*)-конфигурация?
- 4) В работе много внимания уделено синтезу и свойствам полимерных соединений, в частности, соединениям **60** и **61**. В экспериментальной части для этих соединений приведены брутто-формулы, соответствующие числу мономеров равному 4. Каким методом определяли значение *n* для этих соединений?
- 5) Синтезированные автором диссертации производные 2-метил-2-этилиндолина, включая 6-аминопроизводное **7**, проявившее бактериостатическое действие на *B. subtilis*, являются хиральными рацемическими соединениями. Предпринимались ли попытки разделения энантиомеров, например, методом хиральной ВЭЖХ, для исследования их биологической активности?

По содержанию и оформлению диссертационной работы имеются замечания:

- 1) В тексте встречаются неудачные выражения. Например, «трудно проходимая реакция» (стр. 51), «не удалось получить широкий ряд производных» (стр. 52).
- 2) В тексте и схемах реакций встречаются опечатки. Так на стр. 14, схема 1.7 буквой R обозначен – и радикал, и реагент. На стр. 18, схема 1.16. (внизу), по-видимому, приведены не R<sup>2</sup>, а R<sup>2</sup>X. На стр. 19, рис 1.1, структура **62**, а не **61** – триптофан. На стр. 24 и стр. 25, схема 1.26 неверно написана формула катализатора, в работе [36], использовался катализатор Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, а не «трифосфин палладия».

3) На стр. 61 указано, что структуры соединений **17** и **18** подтверждены спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$ , однако в экспериментальной части (стр. 120-121) спектры ЯМР  $^{15}\text{N}$  для этих соединений не приведены.

Указанные замечания и вопросы не ставят под сомнение полученные результаты и выводы диссертации, не снижают их значимости и общего положительного впечатления от работы.

### Заключение

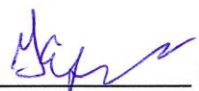
В диссертационной работе соискателя Латышовой Л.Р. решены важные задачи в области органической химии, а именно в области химии индольных соединений. Представленная работа по своему научному уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости и полученным результатам соответствует требованиям 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 её автор Латышова Ляйсан Рамилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Оппонент:

Красной Виктор Павлович – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (02.00.03 – Органическая химия), заведующий лабораторией асимметрического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН), Заслуженный деятель науки Российской Федерации

E-mail: [ca@ios.uran.ru](mailto:ca@ios.uran.ru)

тел.: +7 (343) 362-30-57.

 (подпись)  
«14» 05 2022 г.

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

E-mail: [verbitsky@ios.uran.ru](mailto:verbitsky@ios.uran.ru);

тел.: +7 (343) 369-30-58.

Сайт организации: [www.ios.uran.ru](http://www.ios.uran.ru).

Подпись Краснова В. П. заверяю,  
ученый секретарь ИОС УрО РАН

к.т.н.

«14» 05 2022 г.



М.П.

 / Краснова О.В.