

Председателю диссертационного
совета
Д 002.062.01
при Федеральном государственном
бюджетном учреждении науки
Институте нефтехимии и катализа
РАН

Член-корр. РАН Джемилеву У.М.

Глубокоуважаемый Усеин Меметович!

Я, Султанова Римма Марсельевна, доктор химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории биоорганической химии и катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уфимского института химии РАН, согласна выступить официальным оппонентом по диссертации Федотовой Екатерина Сергеевны «Синтез тиаза(окса)циклошланов гетероциклизацией аминов и аминокислот с α,ω -дитиолами и формальдегидом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Старший научный сотрудник
лаборатории биоорганической химии
и катализа Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Уфимского
института химии РАН (ФГБУН
УФИХ РАН), доктор химических
наук

Подпись Султановой Р.М. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУН УФИХ
РАН, доктор химических наук,
профессор

Султанова Р.М.



Валеев Ф.А.

СВЕДЕНИЯ

на официального оппонента по диссертации

Федотовой Екатерины Сергеевны

Султанова Римма Марсельевна, доктор химических наук, доцент,
специальность 02.00.03 – Органическая химия,
старший научный сотрудник лаборатории биоорганической химии и
катализа,

ФГБУН Уфимского института химии РАН,

450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, 71, тел: +7 (347) 235-
55-60.

E-mail: sultanova_rm@anrb.ru

Тел. +7(347)2356066

Основные публикации:

1. Янгиров Т.А., Зубаирова Г.Р., Султанова Р.М., Биглова Р.З., Докичев В.А., Томилов Ю.В. Фосфазины. I. Взаимодействие с электронодефицитными алкенами. // Журн. орг. химии. – 2012. – Т. 48. – № 7. – С. 929-932.
2. Галина Ю.Р., Лобов А.Н., Султанова Р.М., Докичев В.А., Томилов Ю.В. Синтез 3-диазопирролидонов. // Журн. орг. химии. – 2012. – Т. 48. – № 6. – С. 874-876.
3. Галина Ю.Р., Лобов А.Н., Султанова Р.М., Спирихин Л.В., Докичев В.А., Супоницкий К.Ю. Молекулярная структура 5-[(трифенилфосфоранилиден)гидразоно]-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-она. // Журн. структурной химии. – 2013. – Т. 54. – № 2. – С. 405-407.
4. Ovchinnikov M.Yu., Yangirov T.A., Lobov A.N, Sultanova R.M., Khursan S.L. 1,3-Dipolar Cycloaddition of Diazo Compounds to Electron-Deficient Alkenes: Kinetics and Mechanism of Formation of Dimethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3,5-

dicarboxylate // International Journal of Chemical Kinetics. – 2013. – 45(8). – P. 499-507.

5. **Sultanova R.M.**, Zlotsky S.S., Dokichev V.A. Effect of the imidazolium salts on the catalytic interaction of methyl diazoacetate with cinnamaldehyde ethylene acetal in the presence of Cu- and Rh- containing catalysts // Revue Roumaine de Chimie. – 2014. – 59(10). – P. 855-860.

6. **Sultanova R.M.**, Lobov A.N, Spirikhin L.V. Synthesis of dimethyl esters of 7-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-c]pyrimidine-2,3-dicarboxylic acid // Chem. Heterocyclic Comp. – 2015. - 51(11-12). – P. 1048–1051.

7. **Sultanova R.M.**, Khanova M.D., Zlotskii S.S. The insertion reaction of diazocarbonyl compounds at C–H bonds in the synthesis of biologically active nitrogen- and oxygen-containing heterocycles // Chem. Heterocyclic Comp. – 2015. – 51(9). – P. 775-784.

8. Ovchinnikov M.Yu., Yangirov T.A., Lobov A.N, **Sultanova R.M.**, Khursan S.L. On the Nature of Lewis Base Catalysis of 1,3-Dipolar Cycloaddition of Methyl Diazoacetate to Methyl Acrylate. NMR Kinetic Spectroscopy and DFT Study // J. Physical Chem. – B. – 2017. – 121. – P. 6601–6609.

Сведения верны,

ученый секретарь ФГБУН УФИХ
РАН, доктор химических наук,
профессор



Валеев Ф.А.

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Федотовой Екатерины Сергеевны

«Синтез тиаза(окса)циклоалканов гетероциклизацией аминов и аминокислот с α,ω -дитиолами и формальдегидом», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 02.00.03-Органическая химия.

Химические превращения, использующие более двух исходных соединений для построения структуры продукта, обычно называют многокомпонентными реакциями (МКР). Такие процессы обычно проводят в одном реакторе (one-pot) при близких условиях реакции, когда стадии превращения соединений разделены во времени, т.е. протекают «одна за другой». Смешение сразу нескольких субстратов приводит не к очень быстрому получению сложных молекул, но обеспечивает возможность генерирования множества аналогов. Это разнообразие и легкая доступность большого числа соединений являются рациональным инструментом для разработки оригинальных методов синтеза гетероциклических соединений. Предметом исследования диссертационной работы является разработка однореакторных методов синтеза сера- и азотсодержащих гетероциклов и макроциклов с различными заместителями реакцией гетероциклизации аминов и аминокислот с α,ω -дитиолами и формальдегидом. В первую очередь это связано с тем, что азот- и серосодержащие гетероциклы относятся к практически важным соединениям, поскольку обладают способностью образовывать координационные соединения с катионами металлов и находят широкое применение в аналитической и супрамолекулярной химии в качестве реагентов и лигандов; селективных сорбентов и экстрагентов для разделения и выделения благородных, радиоактивных и редкоземельных элементов в процессе флотации и переработки отработанного ядерного топлива, а также распознавателей

биологических молекул в живых организмах. Поэтому актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений.

Исходя из вышесказанного, была определена *цель работы* – разработать эффективный метод синтеза тиаза- и оксатиазацicloалканов реакцией гетероциклизации первичных аминов и аминокислот с формальдегидом, карбо(гетеро)цепными алифатическими и ароматическими α,ω -дитиолами, изучить сорбционные свойства и биологическую активность полученных *S,N,O*-содержащих гетеро- и макроциклов.

Для достижения поставленной цели *решались задачи* по разработке методов синтеза тиаза- и оксатиазацicloалканов реакцией алифатических, ароматических моно- и диаминов, а также аминокислот с формальдегидом и α,ω -дитиолами, а также исследование биологической активности, сорбционных и трибологических свойств полученных тиаза(окса)циклоалканов.

Работа Федотовой Е.С., несомненно, обладает *научной новизной*. Автором разработаны эффективные методы синтеза *N*-замещенных 1,5,3-дитиазепанов и макрогетероциклов гетероциклизацией алифатических, ароматических аминов и гидразида метилового эфира малеопимаровой кислоты с формальдегидом и α,ω -дитиолами, *N*-карбоксиметилзамещенных дитиаза- и диоксатиазацicloалканов гетероциклизацией аминокислот с формальдегидом и α,ω -дитиолами, которые протекают по [1+2+1]-типу гетероциклизации. Установлено протекание реакции [1+2+1]-гетероциклизации первичных аминов с CH_2O и 1,2-бензолдитиолами с образованием *N*-алкил-, арил- или (карбоксиметил)замещенных гетероциклофанов. Впервые показана возможность синтеза насыщенных бис-1,5,3-дитиазепанов реакцией гетероциклизации алифатических и ароматических диаминов с формальдегидом и 1,2-этандитиолом. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты имеют хорошие перспективы для дальнейшего практического применения.

Практическая значимость работы состоит в разработке препаративных методов синтеза новых *N*-замещенных тиаза(окса)циклоалканов и бис-1,5,3-дитиазепанов. Проведенными испытаниями установлено, что синтезированный 3-пропил-1,5,3-дитиазепан обладает противоизносными и противозадирными свойствами. Показано, что среди синтезированных тиаза(окса)циклоалканов бис-1,5,3-дитиазепаны обладают высокой сорбционной активностью к ионам серебра(I) и палладия(II) из азотно- и солянокислых растворов в широком диапазоне исходных концентраций. Установлено, что 2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)уксусная кислота извлекает ионы тяжелых металлов и может быть использована для очистки подотвальных вод Башкирского Зауралья от Cu(II), Pb(II), Fe(II), Mn(II). В ряду синтезированных соединений обнаружены тиаза(окса)циклоалканы, обладающие противогрибковой активностью по отношению к фитопатогенным (*Bipolaris sorokiniana*, *Rhizoctonia solani*) и патогенным (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* var. *Grubii*) грибам.

Основное содержание работы изложено в 19 публикациях, включая 6 оригинальных статей в российских и международных журналах из списка ВАК, двух патентах и тезисах 11 докладов на конференциях различного уровня.

Диссертационная работа Федотовой Е.С. является частью плановых исследований Института нефтехимии и катализа РАН, изложена на 183 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы (206 ссылок) и приложения.

Во введении сформулированы такие обязательные для любой диссертационной работы моменты, как актуальность, а именно: проблема синтеза *N,S*-гетероциклов, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость полученных результатов, методы исследования, основные научные положения, личный вклад автора и степень апробации работы.

Первая глава построена традиционно и представляет собой литературный обзор, на тему «Синтез тиазациклоалканов мультикомпонентной конденсацией аминов с формальдегидом и *SH*-кислотами», в котором обобщены известные в отечественной и зарубежной научной литературе сведения по синтезу и свойствам насыщенных тиазациклоалканов, получаемых мультикомпонентной конденсацией аминов с CH_2O и *SH*-кислотами.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов. Федотовой Е.С. разработан эффективный метод синтеза *N*-замещенных тиаза- и оксатиазациклоалканов реакцией гетероциклизации алифатических аминов и гидразида метилового эфира малеопимаровой кислоты с формальдегидом и карбо(гетеро)цепными α,ω -дитиолами по типу [1+2+1]-циклоконденсации. Однореакторной гетероциклизацией аминокислот с формальдегидом и α,ω -дитиолами синтезированы *N*-карбоксиметилзамещенные дитиаза- и диоксатитиазациклоалканы, в том числе оптически активные. Автором установлено, что в этих опытах (1,5,3-дитиазепан-3-ил)алкановые кислоты образуются в водной среде при комнатной температуре. Показано, что циклизация 1,2-бензолдитиолов с CH_2O и аминами или аминокислотами осуществляется по типу [1+2+1]-циклоконденсации с образованием *N*-алкил-, арил- или (карбоксиметил)замещенных 1,5,3-бензодитиазепинов, а 1,3-, 1,4-бензолдитиолы и 4,4'-димеркаптодифенилоксид образуют в реакции с CH_2O и первичными аминами макрогетероциклы по типу [3+6+3]-циклоконденсации. Изучены различные области практического применения полученных *N,S*-гетероциклов – трибологические, сорбционные свойства, биологическая активность.

В третьей главе (экспериментальная часть) приведено описание методов синтеза гетероциклов и их спектральные характеристики, а также экспериментов по изучению сорбционных, трибологических свойств и противогрибковой активности.

В приложении приведены спектры оптически активной S-(+)-2-(1,5,3-дитиазепан-3-ил)-4-метилпентановой кислоты и акт биологических испытаний полученных соединений.

Достоверность экспериментальных данных обеспечивается использованием современных физико-химических методов исследования (ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопии, рентгеноструктурного и элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК- и УФ-спектроскопии). Полученные результаты обсуждены с позиций современной органической химии и обладают признаками научной новизны.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к использованию в следующих организациях: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институт технической химии УрО РАН (Пермь), Иркутском институте химии СО РАН, Институт тонкого органического синтеза УрО РАН (Екатеринбург), Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Уфимский институт химии РАН, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова.

Общие замечания по диссертационной работе.

1. В заключении к литературному обзору отмечено, что «...в мировой литературе крайне мало внимания уделено синтезу тиазациклоалканов с помощью МКР первичных аминов с CH_2O и α,ω -дитиолами, кроме того, имеются противоречивые данные о типах гетероциклизации...», однако исследованиях не нашел отражение вопрос о пути протекания этой многокомпонентной реакции. Чем обусловлена региоселективность реакции и отсутствие побочных продуктов?
2. «Разработанный *one-pot* метод гетероциклизации ароматических аминов с формальдегидом и α,ω -дитиолами является перспективным с точки зрения «зеленой» химии» (стр. 55), такое заявление считается

преждевременным, поскольку в реакции используются достаточно токсичные соединения (ароматические амины и формальдегид), а продукты реакции – 1,5,3-дитиазепан и 1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридекан тестировались на фунгицидную активность.

3. К сожалению, в работе при обсуждении результатов автор не уточняет, в каком виде формальдегид используется в реакции гетероциклизации.
4. Неверна ссылка [11] и не понятно к чему относятся ссылки [12, 13,15] (стр. 158).

Указанные замечания не оказывают влияние на общее хорошее впечатление от работы и не снижают общей, безусловно, положительной оценки диссертации.

Заключение

Диссертация является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне. В работе приведены научные результаты, позволяющие квалифицировать их как существенный вклад в органическую химию, в частности химию гетероциклических соединений с целью развития рациональных путей синтеза сложных молекул. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы.

Работа имеет теоретическую и практическую значимость. Она написана доходчиво, грамотно и аккуратно оформлена. По каждой главе и работе в целом сделаны четкие выводы.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Считаю, что диссертационная работа Федотовой Е.С. отвечает критериям, «Положения о порядке присуждения ученых степеней», включая п. 9 утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 г. №335 «О внесении изменений в положение о порядке присуждения ученых степеней»). Совокупность используемых в работе физико-химических методов, характер проведенного

обсуждения и сделанные выводы позволяют утверждать, что диссертация полностью соответствует специальности 02.00.03-Органическая химия, а соискатель, **Федотова Екатерина Сергеевна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук.

Официальный оппонент:

Римма Марсельевна Султанова

доктор химических наук, доцент,
старший научный сотрудник
лаборатории биоорганической химии и катализа
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Уфимского института химии
Российской академии наук
31.10.2017 г.

Подпись Р.М.Султановой заверяю:
Ученый секретарь УФИХ РАН,
д.х.н., профессор



Ф.А.Валеев

Почтовый адрес: 450054, Республика Башкортостан,
Г.Уфа, проспект Октября, 71
Тел.: (347) 235-60-66
Адрес электронной почты: sultanova_rm@anrb.ru