

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Ярославский государственный
технический университет»
(ЯГТУ)

Московский пр., д. 88, г. Ярославль, 150023

Тел./факс (4852) 44-15-30

E-mail: info@ystu.ru, <http://www.ystu.ru>

ОКПО 02069421 ОГРН 1027600791283

ИНН 7605009467 КПП 760401001

От 18.09.2019 № 01/1014

На № 12104-104/2019 от 26.08.2019

Председателю диссертационного
совета Д 002.222.01 при
Федеральном государственном
бюджетном учреждении науки
институте органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН,
д. х. н., академику РАН
М. П. Егорову.
119991, г. Москва, Ленинский
проспект, 47

Глубокоуважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный технический университет» выражает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Тухватшина Рината Шакирьяновича «Синтез и каталитические свойства рециклизуемых органокатализаторов на основе хиральных третичных аминов», которая представлена к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности «02.00.03 – Органическая химия».

Подготовка отзыва будет осуществлена кафедрой общей и физической химии, на заседании которой будет обсужден и принят отзыв.

Прилагаем к письму список основных публикаций ведущей организация по специальности «02.00.03 – Органическая химия» в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет.

Приложение 2 стр.

С уважением,

И.о. ректора ЯГТУ, к. х. н.



Е.О. Степанова

Сведения о публикациях
ведущей организации по специальности «02.00.03 - Органическая химия»

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный технический университет»
Сокращённое наименование организации в соответствии с уставом	ФГБОУ ВО «ЯГТУ»
Почтовый индекс, адрес организации	150023, г. Ярославль, Московский проспект, 88
Веб-сайт	http://www.vstu.ru/
Телефон	+7 (4852) 40-21-99
E-mail	info@ystu.ru

**Список публикаций сотрудников ведущей организации по теме
диссертации за последние пять лет:**

1. Chirkova, Z.V., Kabanova, M.V., Filimonov, S.I., Smirnova, E.A. General synthetic method for *NH*-indoles starting from *N*-hydroxyindoles // *Russ.Chem. Bull.*- 2019. - V. 68, - P. 1196-1199.
2. Chirkova, Z.V., Kabanova, M.V., Makar'ina, T.G., Filimonov, S.I., Abramov, I.G. Synthesis of Substituted 2-Oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo-[1,2-a]indole-6,7-dicarbonitriles // *Russ. J.Org.Chem.* - 2019, - V. 55,- P. 287-290.
3. Chirkova, Z.V., Filimonov, S.I., Abramov, I.G. Synthesis of Functional Derivatives of Benzofuran-5,6-dicarboxylic // *Russ. J. Gen. Chem.* - 2019. - V.- 89, P. 1307-1309.
4. Chirkova, Z. V.; Filimonov, S. I.; Abramov, I. G. Synthesis of substituted [1,2,4]oxadiazino[2,3-a]indole-7,8-dicarbonitriles // *Mendeleev Commun.* - 2018. - V. - 28.- P. 86-87.
5. Chirkova, Z. V.; Kabanova, M. V.; Filimonov, S. I.; Abramov, I. G.; Petzer, A.; Engelbrecht, I.; Petzer, J. P.; Suponitsky, K. Y.; Veselovsky, A. V. An investigation of the monoamine oxidase inhibition properties of pyrrolo[3,4-*f*]indole-5,7-dione and indole-5,6-dicarbonitrile derivatives // *Drug Dev. Res.* - 2018.- V. 79. - P. 81-93.
6. Chirkova, Z. V.; Kabanova, M. V.; Filimonov, S. I.; Samet, A. V.; Stashina, G. A.; Sudzilovskaya, T. N. Chlorination of 2-substituted 1-hydroxyindoles // *Russ. Chem. Bull.* - 2018. - V. 67. - P. 1083-1087.
7. Chirkova, Z. V.; Kabanova, M. V.; Filimonov, S. I.; Abramov, I. G.; Samet, A. V.; Stashina, G. A. The C-3 chlorination of 2-aryl-1-hydroxyindoles // *Mendeleev Commun.* - 2017. - V. 27. - P. 498-499.

8. Chirkova, Z. V.;Filimonov, S. I.; Abramov, I. G.Synthesis of substituted 3-acyl-1-hydroxyindoles and azoles on their basis // *Russ. Chem. Bull.* – 2017. – V. 66. – P. 1018–1023.
9. Chirkova, Z. V.;Filimonov, S. I.;Prituzhalov, I. A.; Vasanov, E. A.; Abramov, I. G. Synthesis of chalcones from 3-formyl-substituted pyrrolo[3,4-f]indole-5,7-diones // *Russ. Chem. Bull.* – 2017. – V. 66. – P. 882–885.
10. Chirkova, Z. V.;Filimonov, S. I. Synthesis of indole-5,6- and carbazole-2,3-dicarboxylic acid functional derivatives // *Russ. Chem. Bull.* – 2017. – V. 66. – P. 379–394.
11. Chirkova, Z. V.;Kabanova, M. V.;Filimonov, S. I.;Abramov, I. G.; Samet, A. V.; Stashina, G. A.; Suponitsky, K. Y. The C-3 acylation of 1-hydroxyindoles // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – P. 755–757.
12. Chirkova, Z. V.;Kabanova, M. V.;Filimonov, S. I.;Abramov, I. G.; Petzer,A.; Petzer, J. P.;Suponitsky, K. Y.An evaluation of synthetic indole derivatives as inhibitors of monoamine oxidase // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 26. – P. 2214–2219.
13. Chirkova, Z. V.;Kabanova, M. V.;Filimonov, S. I.;Abramov, I. G.;Petzer,A.; Petzer, J. P.; Firgang, S. I.; Suponitsky, K. Y.Inhibition of monoamine oxidase by indole-5,6-dicarbonitrile derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25. – P. 1206–1211.
14. Chirkova, Z. V.;Kabanova, M. V.; Sergeev, S. S.;Filimonov, S. I.;Abramov, I. G.; Samet, A. V.; Suponitsky, K. Y.Synthesis of 3-acyl-1-hydroxy-1*H*-indole-5,6-dicarbonitriles // *Mendeleev Commun.* – 2015. – V. 25. – P. 315–317.

Ученый секретарь
Учёного совета ЯГТУ
доктор культурологии



Личак Н.А.

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Ярославский
государственный технический
университет»
кандидат экономических наук,
_____ Степанова Е.О.
«19» сентября 2019 г



ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБОУ ВО «ЯГТУ» на диссертационную работу Тухватшина Рината Шакирьяновича «Синтез и каталитические свойства рециклизуемых органокатализаторов на основе хиральных третичных аминов», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Актуальность темы диссертационной работы. Диссертационная работа Тухватшина Р. Ш. посвящена разработке современных методов асимметрического синтеза сложных гетероциклических соединений. Не секрет, что в последнее время больше внимания уделяется получению энантиомерно обогащенных соединений. Несмотря на то, что большую долю хиральных соединений получают из природного сырья, направление асимметрического органокатализа активно развивается. Использование каталитических количеств небольших органических молекул, не содержащих атомов тяжелых металлов, для образования оптически активных соединений довольно привлекательная стратегия. Как известно, энантиомеры многих хиральных веществ имеют различную биологическую активность. В одном случае одна из форм соединения более активна, что позволяет использовать меньшую эффективную концентрацию. С другой стороны, противоположный энантиомер может не только не обладать негативным терапевтическим эффектом, как например, (R)-талидомид, оказывающий тератогенное действие. В настоящее время применяется большое количество энантиомерно чистых соединений, которые входят в состав медицинских препаратов.

Из всего многообразия органокатализаторов можно выделить бифункциональные катализаторы, содержащие фрагмент водородного связывания, на основе хиральных аминов, которые промотируют асимметрические реакции Михаэля, Анри, альдольную и т. д. Основным направлением является стереоселективное создание С-С связи реакцией между СН-кислотами сопряженными алкенами.

Создание иммобилизованных регенерируемых форм катализаторов является **актуальным** направлением асимметрического синтеза. Известно достаточное количество иммобилизованных катализаторов на основе 1,2-диаминоэтановых производных. Однако, нет данных о регенерируемых формах третичных аминокатализаторов, содержащих ионный фрагмент.

Необходимо отметить, что интенсивные исследования в указанном направлении на протяжении ряда лет проводятся в лаборатории тонкого органического синтеза им. И. Н. Назарова ФГБУН Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

К ним относится и представленная к защите диссертационная работа, в которой собраны, систематизированы и интерпретированы результаты по этой тематике, полученные за последнее время.

Актуальность работы подтверждается ещё и тем, что она выполнялась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, о чём свидетельствуют гранты РНФ и РФФИ, соисполнителем которых являлся соискатель.

Основные результаты работы, оценка их новизны и практической значимости. Диссертация написана в классическом стиле, оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ, состоит из введения, списка сокращений и условных обозначений, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Материал диссертации изложен на 143 страницах машинописного текста, включает 49 схем, 4 таблицы и 15 рисунков. Список цитируемой литературы насчитывает 115 наименований.

Во введении автором обоснована актуальность темы выполненной работы, дана характеристика современного состояния проблемы и сформулированы цели исследования.

Литературный обзор посвящен синтезу и свойствам иммобилизованных и регенерируемых органокатализаторов. В первой части описаны катализаторы, содержащие в составе первичный или вторичный атом азота. Отмечается, что такие органокатализаторы позволяют получать оптически обогащенные соединения, а также могут быть многократно использованы. Однако, вследствие прочного ковалентного связывания с молекулами субстратов в переходном состоянии, катализаторы могут дезактивироваться. Вторая часть посвящена иммобилизованным органокатализаторам на основе третичных аминов. Данный тип рассматривается как более перспективный. Особо отмечается роль водородного связывания в процессе катализа. Рассматриваются различные типы иммобилизации: полимерная сшивка, инкорпорирование на наночастицы, использование органокатализаторов в проточных реакторах. Обзор является оригинальным и даёт четкое представление о состоянии проблемы предмета исследования.

Глава обсуждение результатов содержит стратегию и описание синтеза иммобилизованных органокатализаторов на основе (*R,R*) и (*S,S*) 1,2-диаминоциклогексана, содержащие в своем составе скварамидный фрагмент – донор водородной связи. Показана синтетическая применимость катализаторов в асимметрических реакциях Михаэля между различными СН-кислотами и сопряжённым алкенами. Описана простая и удобная методика регенерации полученных катализаторов.

Экспериментальная часть содержит подробные методики получения веществ, а также их спектральные данные (ЯМР ^1H , ^{13}C , HRMS (ESI)).

Научная новизна и практическая значимость работы. В диссертационной работе впервые предложен новый способ введения ионного фрагмента в бифункциональные третичные амины, содержащие скварамидную группу, обеспечивающий высокий уровень стереоиндукции полученных катализаторов. Асимметрические реакции Михаэля, катализируемые иммобилизованными бифункциональными третичными аминами, впервые осуществлены с высокой энантиоселективностью в водной среде. Разработаны простые и удобные методы регенерации иммобилизованных органокатализаторов на основе третичных аминов, позволяющие 30-кратно использовать их в изученных реакциях. Разработан простой способ получения хиральных производных тетрагидрохинолина, аннелированных с

пирролидиновым циклом – перспективных синтонов для получения хиральных биологически активных веществ. С помощью спектроскопии ЯМР ^1H впервые получены количественные данные о кольчато-цепной таутомерии аддуктов асимметрических реакций Михаэля циклических β -дикарбонильных соединений с β,γ -ненасыщенными α -кетозэфирами. Разработанные методы применены для энантиоселективного синтеза широкого круга полифункциональных органических соединений, в том числе ключевых предшественников лекарственных препаратов (*R*)-баклофен, (*R*)-фенибут и (*S*)-прегабалин.

Достоверность и обоснованность выводов. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Строение полученных соединений доказано с помощью физико-химических методов анализа: ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрия высокого разрешения, а также данных РСА. Для определения энантиомерной чистоты полученных соединений использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография на стационарных хиральных фазах. Выводы отражают основные результаты проведенного исследования.

Применение полученных результатов. Полученные в работе Р.Ш. Тухватшина результаты могут найти применение в учебных лабораториях профильных ВУЗов, в научно-исследовательских учреждениях, занимающихся разработкой и функционализацией ароматических и гетероциклических соединений. Предложенные методики могут быть использованы в таких организациях, как ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН (Казань)», профильные лаборатории ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», «Уральский Федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина», Центр фотохимии РАН, Институт технической химии УрО РАН и др.

Автореферат полностью соответствует диссертационной работе и представляет собой сжатое изложение полученных результатов. Результаты работы достаточно полно отражены в публикациях в ведущих международных химических журналах, индексируемых WoS и Scopus, а также были представлены на всероссийских и международных научных конференциях. Все приведённые в диссертации схемы превращений корректны и изображены в полном соответствии с требованиями теоретической органической химии.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, необходимо обозначить неточности, встречающиеся в работе, и высказать некоторые пожелания:

1. На наш взгляд, объём литературного обзора несколько избыточен (48 стр.), а обсуждение результатов изложено предельно сжато.

2. Соискателем для синтеза катализаторов был выбран только 1,2-диаминоциклогексан. Желательно расширить ряд катализаторов на основе других хиральных аминов.

3. Автор отмечает ключевую роль водородного связывания в переходном состоянии. В п. 2.4 приводится модель предполагаемого переходного состояния для катализатора II, при этом не указываются литературные, расчетные или экспериментальные данные, подтверждающие эту модель. Для доказательства модели «гидрофобного кармана» хотелось бы видеть результаты проведённых квантово-механических расчетов.

4. Процедура регенерации катализатора немного отличается: в одном случае продукт реакции **10a** экстрагировали эфирно-гексановой смесью, в то время как продукты **14** и **20/19** экстрагировались эфиром. Автор не дает пояснений относительно данного факта.

5. В диссертации и автореферате для исчерпывающего доказательства строения сложных органических соединений (и тем более, впервые полученных) автор мог бы представить результаты двумерной спектроскопии: ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC.

6. Для способа получения катализаторов и впервые полученных соединений хотелось бы видеть патенты РФ, подтверждающие их новизну, а также приоритет автора в интересующей его области.

7. В работе встречаются неточности в нумерации соединений и оформлении библиографических данных. На рисунках и схемах использованы обозначения на английском языке: or (стр. 37, схема 27); organic-inorganic hydrophobic chain (стр. 40, схема 30);

Заключение по работе

Перечисленные замечания не имеют принципиального характера, не снижают ценности диссертационной работы, не ставят под сомнение достоверность и новизну полученных автором результатов и не влияют на положительную оценку работы.

Считаем, что по актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости результатов исследования, их достоверности, уровню и количеству публикаций, объёму работы, обоснованности выводов диссертационная работа Тухватшина Рината Шакирьяновича «Синтез и каталитические свойства рециклизуемых органокатализаторов на основе хиральных третичных аминов», соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, согласно п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор, Тухватшин Р.Ш., заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа была доложена Тухватшиным Р.Ш. и обсуждена на заседании кафедры «Общая и физическая химии» 19. 09. 2019 г.

Отзыв ведущей организации принят на заседании кафедры «Общая и физическая химия» (протокол № 2 от 19. 09. 2019 г).

Зав. кафедрой общей и физической химии
Ярославского государственного
технического университета,
доктор химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия,
профессор

Абрамов И.Г.

Профессор кафедры общей и физической химии
Ярославского государственного
технического университета,
доктор химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия,
доцент

Филимонов С.И.

ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный технический
университет», Российская
Федерация, 150023, г. Ярославль,
Московский пр-т, 88, (4852)443547,
abramovig@ystu.ru

Подпись проф. Абрамова И.Г. и доц. Филимонова С.И. заверяю:

Начальник УП ЯГТУ



Андрейчева М.А.