

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.198.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК, МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 19 февраля 2020 г. № 19

О присуждении Маликовой Рауиле Надировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и химические трансформации иминов метилового эфира малеопимаровой кислоты» в виде рукописи по специальности 02.00.03 – органическая химия принята к защите 13 декабря 2019 г. (протокол заседания № 14) диссертационным советом Д 002.198.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом №370/нк от 20 декабря 2018 года).

Соискатель – Маликова Рауиля Надировна, 1990 года рождения. В 2014 г. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет». С 2014 по 2018 г. обучалась в очной аспирантуре Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, где освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки по научной специальности 02.00.03 – органическая химия (справка об обучении № 166а/652.3 от 15.08.2019 г.).

С 2014 г. по настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного

учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент Сахаутдинов Ильшат Маратович, старший научный сотрудник лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Шульц Эльвира Эдуардовна – доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН);

Зайнуллин Радик Анварович – доктор химических наук, профессор, профессор кафедры специальной химической технологии Института экономики и сервиса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Официальный оппонент д.х.н., проф. Шульц Эльвира Эдуардовна в своем положительном отзыве отметила, что диссертант провел широкое, оригинальное и плодотворное исследование, отличающееся цельностью, большим объемом информации и четкостью изложения, вместе с тем привела ряд замечаний редакционного характера и замечания по существу работы:

1. Автор представил хороший обзор литературы по превращениям малеопимаровой кислоты, но в заключении к обзору недостаточно отразил и обобщил предпосылки собственной работы, например, необходимость создания рациональных методик синтеза имидов малеопимаровой кислоты.

2. Хотелось бы видеть не просто словесное обсуждение предложенного автором каталитического способа получения дитерпеноидных циклопентенофуллеренов, но и полную схему превращений.

3. Большинство из синтезированных автором соединений являются оптически активными соединениями, для которых следовало бы привести значения углов оптического вращения.

Официальный оппонент д.х.н., проф. Зайнуллин Радик Анварович в своем положительном отзыве приводит ряд замечаний редакционного характера и замечания по существу работы:

На стр.44 автор утверждает, что абиетиновая кислота наиболее распространенная смоляная кислота и в схеме 1 показывает получение левопимарой из абиетиновой и дальнейшее введение в реакцию Дильса-Альдера с выделением малеопимаровой кислоты, тогда как в тексте не упоминается как сама левопимаровая кислота, так и ее количественное содержание в используемой смоле. Если обратить внимание на табл.1 в литературном обзоре, то можно заметить, что есть смолы, в которых содержание левопимаровой кислоты выше. Как можно объяснить упомянутое выше утверждение?

При разработке методики синтеза иминов (стр.46) показаны условия конденсации метил малеопимарата и 5-аминоурацила с использованием ДМФА и ДМСО. Чем объясняется выбор этих растворителей при получении иминов на основе более легко растворимых аминов и как ведут себя другие высококипящие растворители в данной реакции?

На стр.26 из выражения «смолы могут быть использованы в процессе нанесения на сталь» не совсем ясно, в качестве чего они могут быть использованы; либо можно было бы написать так: «смолы могут быть использованы для нанесения на сталь».

В главе 2.5 автор пишет, что фуллерен C₆₀ в качестве антиоксидантов перспективен для лечения синдрома Альцгеймера, т.к. болезнь связана с высоким уровнем свободных радикалов в организме и дает сомнительную ссылку в конце предложения. Известно, что этиология данного заболевания не до конца изучена и по сей день, поэтому данное утверждение требует объяснения, а ссылку стоит уточнить.

В отзывах официальных оппонентов дано заключение, что диссертационная работа Маликовой Рауили Надировны «Синтез и химические трансформации иминов метилового эфира малеопимаровой кислоты», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема по дизайну и синтезу фармакологически перспективных ценных молекул на основе доступных растительных дитерпеноидов, существующая в органической химии, также в химии

природных соединений. По актуальности, научной новизне, практической значимости и объему проведенных исследований диссертационная работа Маликовой Р.Н. соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Маликова Рауиля Надировна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург) в своем положительном отзыве, подписанном Зыряновым Григорием Васильевичем, доктором химических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории координационных соединений Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук и Копчуком Дмитрием Сергеевичем, доктором химических наук, научным сотрудником лаборатории координационных соединений Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, и утвержденном директором Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук академиком РАН, д.х.н., профессором Чарушиным Валерием Николаевичем, указала, что разработан эффективный метод конденсации производных малеопимаровой кислоты, продуктов химической трансформации живицы хвойных деревьев, с аминами и аминокислотами. В результате диссертантом получена серия потенциально биологически- активных соединений с фармакофорными и функциональными группами. Обнаружены соединения, обладающие выраженной цитотоксичной активностью в отношении клеточных линий опухолевого происхождения, также найдена ранозаживляющая активность метанофуллерепа, синтезированного из малеопимаримидзамещенного γ -эфира глутаминовой кислоты.

В отзыве ведущей организации подробно проанализированы все аспекты работы и приведены замечания по оформлению диссертации, по содержанию диссертации и по существу:

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

2. При конденсации с метиловым эфиром малеопимаровой кислоты диссертантом использованы различные D,L-аминокислоты и их производные. Наблюдался ли диссертантом 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?

3. 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? Наблюдалось 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?

4. Из химии альфа-галогенацетофенонов известно, что их взаимодействие с трифенилфосфином приводит к образованию продуктов дегалогенирования (как правило, дебромирования), а именно свободных кетонов, только в присутствии протонных растворителей. Тогда как в апротонных растворителях более часто фиксируется образование енол-галогентрифенилфосфониевых солей, которые достаточно стабильны и могут быть выделены препаративно. 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 бензол? Возможно ли разложение промежуточно образовавшегося продукта на стадии хроматографирования?

5. 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?

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

7. 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?

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

В заключении отмечается, что замечания и вопросы носят лишь частный и/или дискуссионный характер и нисколько не умаляют очевидных достоинств настоящей диссертационной работы. По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости Диссертационная работа Маликовой Рауили Надировны «Синтез и химические трансформации иминов 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 (отзыв прилагается).

Отзыв рассмотрен и обсужден на семинаре лаборатории координационных соединений Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (протокол №1 от 29 января 2020 г.), присутствовало 6 чел. (категории научный персонал).

Соискатель имеет 35 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 24 работы, из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК (индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus), 11 статей. Материалы работы представлены на двенадцати всероссийских с международным участием и всероссийских конференциях. Получен 1 патент.

В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационного исследования: представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах и тезисов докладов в сборниках научных конференций. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Sakhautdinov, I.M. Synthesis of new lipophilic rosin-based methanofullerenes from bromo- and chloromethylketones N-substituted proteinogenic amino acids / I.M. Sakhautdinov, **R.N. Malikova**, O.V. Akchurina, S.F. Petrova, M.S. Yunusov // Letters in Organic Chemistry. – 2017. – V.14 – №8. – P. 575-584.
2. **Malikova, R.N.** Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives from 2,3-dienoates of methyl maleopimarate / **R.N. Malikova**, I.M. Sakhautdinov, M.F. Abdullin, A.F. Mukhametyanova, M.S. Yunusov // Chemistry of Natural Compounds. – 2017. – V.53. – №2. – P. 341-344.
3. Sakhautdinov, I.M. Effective synthesis and cytotoxic activity of methyl maleopimarate imides / I.M. Sakhautdinov, **R.N. Malikova**, D.V. Khasanova, L.F. Zainullina, V.A. Vakhitov,

A.N. Lobov, Yu.V. Vakhitova, M.S. Yunusov // Letters in Organic Chemistry. – 2018. – V.15. – №10. – P. 854-862.

4. Sakhautdinov, I.M. Bingel cycloaddition of N-maleopimarimide-substituted amino-acid chloromethylketones to fullerene C₆₀ / I.M. Sakhautdinov, **R.N. Malikova**, T.R. Nugumanov, Yu.N. Biglova, A.B. Atangulov, M.S. Yunusov // Chemistry of Natural Compounds. – 2018. – V.54. – №3. – P.481-486.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

1. Шахмаева Рината Нажибулловича, к.х.н., доцента кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет». Отзыв замечаний не содержит;

2. Рольник Любови Зелиховны, д.х.н., проф., профессора кафедры «Общая, аналитическая и прикладная химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет». Есть замечание:

В автореферате материалы раздела 6 (стр. 18-19) недостаточно подробно обсуждены, и следовало бы более четко указать их связь с основным содержанием работы.

3. Поповой Любови Михайловны, д.х.н., проф., профессора кафедры органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна». Отзыв замечаний не содержит;

4. Каримовой Эльзы Рамилевны, к.х.н., доцента кафедры технической химии и материаловедения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет». Отзыв замечаний не содержит;

5. Бея Максима Петровича, к.х.н., ведущего научного сотрудника лаборатории лесохимических продуктов Государственного научного учреждения «Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси». Положительный отзыв со следующим замечанием:

К недостаткам автореферата можно отнести ряд неудачных выражений, например на стр.4, 20 используется термин «канифольномалеиновый аддукт», однако в описании результатов канифольномалеиновый аддукт (продукт взаимодействия канифоли и малеинового ангидрида) не упоминается.

Во всех отзывах отмечается актуальность, высокий теоретический и экспериментальный уровень выполненной диссертационной работы. По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Маликова Рауиля Надировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, Шульц Эльвира Эдуардовна, профессор, заведующая лабораторией медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) является высококвалифицированным специалистом в области органической и медицинской химии, химии природных соединений, в частности дитерпеновых кислот, автором книги «Смоляные кислоты хвойных России»;

Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, Зайнуллин Радик Анварович, профессор кафедры специальной химической технологии Института экономики и сервиса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимского государственного нефтяного технического университета» является высококвалифицированным специалистом в области органической химии, о чем свидетельствуют его научные труды.

Оппоненты имеют соответствующие публикации в журналах из Перечня ВАК и дали свое согласие на оппонирование. Ведущая организация и оппоненты не имеют совместных проектов и публикаций с соискателем.

Выбор ведущей организации обусловлен тем, что в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург) ведутся научные исследования по следующим основным научным направлениям, соответствующим теме диссертационного исследования: Развитие новых методов и технологий органического синтеза, создание веществ нового поколения для медицины и техники, изучение реакционной способности органических соединений, разработка новых методов построения гетероциклических соединений с использованием нетрадиционных химических и физических (ультразвук, высокое давление и др.) воздействий. Результаты работ данного коллектива широко известны как в российских, так и международных научных кругах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые разработан эффективный метод конденсации метилового эфира малеопимаровой кислоты с аминами, исходя из которых получено 80 новых потенциально биологически активных дитерпеноидных соединений с фармакофорными группами, а именно: производные хлор-, бромметилкетонов, пиридинов, гидразинов, алленоатов, адамантиламина, пиримидина, 1,2,3-триазолов, фуллерена C_{60} . Метод позволил расширить круг первичных аминов, вовлекаемых в реакцию и увеличить выход образующихся иминов метил малеопимарата;

впервые реализовано 1,3-диполярное циклоприсоединение азида к акцепторнозамещенным дитерпеноидным алленоатам с получением новых гетероциклических структур с 1,2,3-триазольным кольцом;

показано, что при обработке дитерпенсодержащего бромметилкетона диметилсульфидом происходит дезалкилирование образующейся сульфониевой соли до сульфида, а при взаимодействии с трифенилфосфином в апротонном растворителе вместо ожидаемой фосфониевой соли образуется кетон;

разработан путь первичной функционализации ядра C_{60} с получением жирорастворимых метанофуллеренов с дитерпеновым фрагментом на основе реакций циклоприсоединения галогенметилкетонов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

раскрыт высокий синтетический потенциал метилового эфира малеопимаровой кислоты, как удобного и доступного блок-синтона в направленном синтезе соединений, содержащих в своей структуре такие важные фармакофорные фрагменты как галогенметилкетоны, 2,3-диеноаты, 1-адамантиламины, триазолы, изоиндольный фрагмент и фуллерен C_{60} ;

продемонстрирована высокая каталитическая способность конъюгатов фуллерена C_{60} в процессе окисления кислородом воздуха, превышающая способность фуллерена C_{60} более чем в шесть раз;

установлено, что в реакции Бингеля хлорметилкетоны являются более эффективными циклопропанирующими агентами по сравнению с бромметилкетонами;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

предложены препаративные методики синтеза производных метил малеопимарата, которые найдут применение в органической и биоорганической химии при получении биологически активных дитерпеноидов;

в экспериментах, проводимых *in vitro* **получены** положительные результаты биоскрининга на определение цитотоксичности синтезированных производных метил малеопимарата с остатком фенилгидразина и алленового фрагмента в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat и HepG2;

обнаружено, что жирорастворимый метанофуллерен с остатком малеопимаримидзамещенного γ -эфира глутаминовой кислоты проявил тенденцию к сокращению площади поверхности ожоговых ран на модели термического ожога у крыс.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

экспериментальная работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H -, ^{13}C - ЯМР-спектроскопии, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), ИК- и масс-спектрометрии. Для всех новых индивидуальных соединений проведен элементный анализ. В ходе выполнения работы использованы современные методы органического синтеза.

теория построена на известных данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации;

идея базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по химии дитерпеновых кислот и по синтезу имидов малеопимаровой кислоты, их аналогов и родственных соединений;

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях;

использованы современные системы сбора и обработки информации: электронные базы данных Scopus (Elsevier), Web of Science (ThomsonReuters), SciFinder (Chemical Abstracts Service), а также полные тексты статей в журналах и книг.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации, проведении экспериментальных исследований, интерпретации и анализе полученных результатов, подготовке научных статей, патента и тезисов докладов к публикации. В совместных публикациях автору принадлежат результаты и выводы, посвященные синтезу и трансформациям имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты.

На заседании 19 февраля 2020 г. диссертационный совет пришел к выводу, что совокупность защищаемых положений позволяет заключить, что диссертация Маликовой Рауили Надировны «Синтез и химические трансформации имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты» имеет важное научное и практическое значение для решения

современных проблем в области органической химии. Рассматриваемая диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена научная проблема, существующая в органической химии и химии природных соединений, по дизайну и синтезу фармакологически перспективных ценных молекул на основе доступных растительных дитерпеноидов. Диссертационная работа полностью соответствует критериям, содержащимся в пунктах 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования.

На заседании 19 февраля 2020 г. (протокол № 19) диссертационный совет принял решение присудить Маликовой Рауиле Надировне ученую степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 11 докторов наук по специальности 02.00.03 - органическая химия, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 25, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета

Д 002.198.02, д.х.н., проф., академик РАН



/Юнусов Марат Сабирович

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 002.198.02, д.х.н.

/Фризен Анна Константиновна

19 февраля 2020 г.