

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.02, 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 8 июня 2022 г. № 84

О присуждении Латыповой Ляйсан Рамилевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез соединений индолного ряда на основе алкенилзамещенных ариламинов» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 30 марта 2022 г. (протокол заседания № 78) диссертационным советом 24.1.218.02, 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 г.).

Соискатель – Латыпова Ляйсан Рамилевна, «06» сентября 1991 года рождения. В 2015 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет». В период подготовки диссертации соискатель Латыпова Ляйсан Рамилевна обучалась в заочной аспирантуре (03.11.2017 – 29.05.2020) Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

С 1 февраля 2019 года по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории органических функциональных материалов 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 органических функциональных материалов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Краснов Виктор Павлович – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией асимметрического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,

Султанова Римма Марсельевна – доктор химических наук, профессор, профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах оппонентов указано, что диссертация Латыповой Ляйсан Рамилевны «Синтез соединений индольного ряда на основе алкенилзамещенных ариламинов» представляет собой законченное научное исследование, в котором на основании выполненных автором исследований решена важная задача в области органической химии, а именно синтез новых органических соединений индольного ряда с ценными биоактивными свойствами, в том числе полимеров; определена перспективность их использования. Представленная работа по своей актуальности тематики, научной новизне, значению для науки и практики, объему и уровню 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 Латыпова Ляйсан Рамилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» (г. Уфа) (БашГУ) в своем положительном отзыве, подписанном Тухватшиным Вадимом Салаватовичем, канд. хим. наук, доцентом кафедры органической и биоорганической химии БашГУ и Латыповой Эльвирой Разифовной, д-ром хим. наук, доцентом, профессором кафедры органической и биоорганической химии БашГУ, утвержденном Мустафиной Светланой Анатольевной, проректором по научной и инновационной работе БашГУ, д-ром физ.-мат. наук, профессором, указала, что научная новизна работы Латыповой Ляйсан Рамилевны «Синтез соединений индольного ряда на основе алкенилзамещенных ариламинов» базируется на разработке способов получения на основе *N*- и *орто*-(цикло)алкениланилинов новых производных индола, обладающих различными видами активностей. В заключении отмечается, что в диссертации соискателя Латыповой Ляйсан Рамилевны «Синтез соединений индольного ряда на основе алкенилзамещенных ариламинов» является самостоятельным законченным исследованием и по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности и обоснованности научных положений и выводов соответствует п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., а ее автор Латыпова Ляйсан Рамилевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 55 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК, из которых 7 статей включены в базы данных Web of Science и Scopus, а также 15 тезисов докладов на конференциях, получены 3 патента РФ на изобретения, издана 1 коллективная монография. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационной работы: представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Салихов, Ш.М. Синтез нитро-, amino-, и галогенпроизводных 2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1Н-индола / Ш.М. Салихов, **Л.Р. Латыпова**, А.Г. Мустафин, Д.С. Аюпов, Л.Я. Василова, В.В. Зорин, И.Б. Абдрахманов // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 10. – С. 1592-1600.

2. **Latypova, L.R.** Synthesis and physicochemical properties of poly[2-(2-chloro-1-methylbut-2-en-1-yl)aniline] obtained with various dopants / **L.R. Latypova**, A.N. Andriianova, S.M. Salikhov, I.N. Mullagaliev, R.B. Salikhov, I.B. Abdrakhmanov, A.G. Mustafin // Polymer International. – 2020. – V. 69. – № 9. – P. 804-812.

3. Mustafin, A.G. Synthesis and Physicochemical Properties of Poly(2-ethyl-3-methylindole) / A.G. Mustafin, **L.R. Latypova**, A.N. Andriianova, S.M. Salikhov, A.F. Sattarova, I.N. Mullagaliev, R.B. Salikhov, I.B. Abdrakhmanov // Macromolecules. – 2020. – V. 53. – № 18. – P. 8050-8059.

4. Andriianova, A.N. Antibacterial properties of polyaniline derivatives / A.N. Andriianova, **L.R. Latypova**, L.Y. Vasilova, S.V. Kiseleva, V.V. Zorin, I.B. Abdrakhmanov, A.G. Mustafin // Journal of Applied Polymer Science. – 2021. – V. 138. – № 47. – P. 51397.

На автореферат диссертации поступило 5 отзывов от:

д-ра хим. наук, доцента, профессора кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный нефтяной технический университет» Раскильдиной Гульнары Зинуровны; д-ра хим. наук, профессора, профессора кафедры генетики и химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный педагогический университет им. М.Акумоллы» Борисова Ивана Михайловича; д-ра хим. наук, старшего научного сотрудника лаборатории координационных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук Копчука Дмитрия Сергеевича; д-ра хим. наук, профессора, ведущего научного сотрудника лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук Яровенко Владимира Николаевича; канд. хим. наук, заведующего лабораторией

функциональных материалов для электроники и медицины Трошина Павла Анатольевича и канд. хим. наук, младшего научного сотрудника лаборатории функциональных материалов для электроники и медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химической физики Российской академии наук Краевой Ольги Александровны.

В положительных отзывах имеются следующие вопросы, замечания и пожелания:

1. Некоторые из выводов несут констатирующий характер, а вывод 7 не согласован логически.

2. Продукты **36** и **40** содержат перспективные фармакофорные фрагменты. Исследовалась ли биологическая активность данных соединений? Можно ли повысить выход азепинов, изменяя условия реакции?

3. Соединения **30-33** содержат оптически-активные фрагменты. Определялась ли стереоконфигурация для данных соединений? Как они проявляются в ЯМР спектрах?

4. Диссертантка не отметила, какие же из представленных направлений, по ее мнению, имеют наибольшее практические перспективы и целесообразны для дальнейшего развития.

5. В тексте автореферата присутствует ряд не до конца понятных терминов и речевых оборотов, среди которых: «контроль за ходом реакции полученных веществ осуществляли...» (стр. 5), «разработка синтеза» (стр. 8), «результаты модельной реакции и ее спектральные характеристики» (стр. 18), «соединения-хиты» (стр. 20, 23), «дублет-дублета» (стр. 13). Деепричастный оборот в предложении: «Используя литературные данные по синтезу кетосоединений, была проведена...» (стр. 10) не согласован.

6. На стр. 13 описываются сигналы в спектре ЯМР, при этом используется нумерация атомов водорода и углерода, которая не отображена на рисунке со структурой соединения 36.

7. Из текста автореферата не до конца ясно с использованием каких количественных параметров сравнивалась антибактериальная и рострегулирующая активность полученных соединений.

Во всех отзывах отмечается актуальность, научная новизна, достоверность сделанных выводов, практическая значимость, а также соответствие требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а также то, что автор диссертационной работы, Латыпова Ляйсан Рамилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 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 **Краснов Виктор Павлович**, является ведущим специалистом в области синтеза и исследования

физиологически активных соединений, стереохимии органических и элементоорганических соединений. Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор, профессор кафедры Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» **Султанова Римма Марсельевна** является ведущим специалистом в области химии азотсодержащих гетероциклических соединений, diaзосоединений, их использования в тонком органическом синтезе и создании новых подходов к получению уникальных напряженных циклопропановых и других гетероциклических соединений.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный университет» (г. Уфа) на протяжении многих лет проводятся исследования, связанные с синтезом и трансформацией кислород- и азотсодержащих гетероциклических соединений.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

предложен эффективный подход к синтезу нитро-, amino- и галогенпроизводных 2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1*H*-индола, основанный на реакциях нитрования, каталитического гидрирования и окислительного галогенирования; получены новые производные, содержащие карбонильные и иминные группы в положении С-3 индольного кольца;

разработан способ получения производных индола из N-(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)- и N-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)-N-фениланилина, а также *орто*-циклогексен-1-ил- и 1-метилбутен-1-ил-анилина;

предложен практичный синтез растворимого в органических растворителях поли[2-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)анилина], базового соединения для полимераналогичных превращений. На его основе впервые разработан эффективный метод получения поли(2-этил-3-метилиндола) – первого представителя нового ряда полииндолов с 1,5-присоединением мономерных звеньев.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что разработан подход 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 и предложен вероятный механизм указанной реакции. Впервые осуществлен синтез новых производных поли[2-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)анилина] и на его основе разработан эффективный способ получения нового поли(2-этил-3-метилиндола) с 1,5-сочлененными индольными фрагментами.

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

показана антиоксидантная, антибактериальная, рострегулирующая и антикоррозионная активность новых производных 2-метил-2-этилиндолина. Установлено, что производные полианилина, содержащие алкенильные заместители в аминогруппе

полимера, обладают антибактериальной активностью в отношении различных штаммов. На основании данных фотофизических и электрохимических исследований показана потенциальная возможность применения поли[2-(2-хлор-1-метилбут-2-ен-1-ил)анилина] и поли(2-этил-3-метилиндола) в качестве резистивных датчиков влажности;

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

для экспериментальных работ установление состава и структуры полученных соединений осуществлено с использованием методов ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , двумерных гомо- и гетероядерных корреляций, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа и ВЭЖХ анализа. Фотофизические и электрохимические свойства синтезированных молекул исследованы методами УФ- и флуоресцентной спектроскопии. **Теоретическая часть работы** построена на известных данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации;

идея работы базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по синтезу производных индолов;

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, в том числе с применением современных систем сбора и обработки информации (электронные базы данных Scopus (Elsevier), Web of Science (Thomson Reuters)).

Личный вклад соискателя состоит в проведении научных экспериментов, обработке и интерпретации экспериментальных данных, в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты и обсуждения диссертации официальными оппонентами и членами диссертационного совета были высказаны следующие **критические замечания и вопросы:**

1. Почему при бромировании индолина **2** действием 1 экв. NBS преимущественно образуется 5-бромпроизводное **9a**, а в случае NCS к образованию 7-хлорпроизводного **13**?

2. На схеме 2.18 соединения **39**, **40**, **41** изображены как индивидуальные энантиомеры, и в экспериментальной части эти соединения названы как энантиомерно чистые. 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. Правильно было бы использовать в их названиях дескрипторы ($1S^*$, $2S^*$, $3S^*$)-... То же относится и к соединению **42** с *транс*-расположением гидроксильных групп (схема 2.19). 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, приписана (*S*)-конфигурация? Это ошибка?

4. В экспериментальной части для полимерных соединений **61** и **62** приведены брутто-формулы, соответствующие числу мономеров равному 4. Каким методом определяли значение n для этих соединений?

5. Предпринимались ли попытки разделения энантиомеров аминопроизводного **7**, например, методом хиральной ВЭЖХ, для исследования их биологической активности?

6. Чем обусловлен выбор пиперилена для алкилирования 2-метил-2-этилиндолина? (стр. 10 автореферата, стр. 59 диссертации).

7. При получении производных 1-фенил-1*H*-индолов не рассмотрены другие кислоты Льюиса, например, полифосфорная кислота для циклизации N-(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)анилина.

8. Из текста автореферата и диссертации не ясно, какова молекулярная масса образующихся полианилинов и полииндолов? Какова степень превращения полианилинов в полииндолы? (стр. 18 автореферата и стр. 79-81 диссертации).

9. Являются ли разработанные способы получения производных индола на основе N- и *орто*-(цикло)алкениланилинов более эффективными, чем известные и используемые в настоящее время?

10. В чем причина кардинального изменения характера образующихся продуктов при увеличении мольного соотношения нитрата натрия (схема 2.2 диссертации), бромида калия (схема 2.5 диссертации), хлорида калия (схема 2.7 диссертации)?

11. Почему при получении соединения **21** использование метанола более эффективно?

12. Суммарный выход региоизомеров **25a** и **25b** (схема 2.16) не превышает 49%. Что образуется помимо указанных соединений?

13. Чем объясняется введение именно гидроксильной группы, а не атома хлора в состав продуктов **39**, **40**, **41** в условиях, соответствующих классической реакции галогенирования? Имеются ли в литературе примеры подобных превращений?

14. Не проводили ли анализ биологической активности синтезированных вами соединений с использованием компьютерных программ?

15. Имеется ряд неудачных выражений: на стр. 38 диссертации: «Наночастица золота была использована...» (1 абзац сверху); на стр. 5 диссертации и стр. 4 автореферата диссертации «...наименее изученной областью...» (в разделе «Степень разработанности темы»); на стр. 51 диссертации «...чрезвычайно трудно проходимая реакция...» (3 абзац);

16. При оформлении списка литературы допущена систематическая ошибка.

17. Как в дальнейшем вы планируете использовать полученные полимеры?

18. На 12 слайде действительно происходит необычная трансформация, можете ли вы объяснить – как это происходит?

19. Как характеризовали полимер **61**? Что происходит с окисленными звеньями полианилина в дальнейшем?

Соискатель согласился с замечаниями 2, 3, 15, 16 на остальные ответил и привел собственную аргументацию (вопросы 1, 4-14, 17-19):

- вероятно, это связано со свойствами радикалов брома и хлора, образующихся из NBS или NCS в ходе реакции;

- молекулярно-массовые характеристики полимера **61** определяли методом гель-проникающей хроматографии в ТГФ с использованием полистирольных стандартов.

Данный метод позволяет установить среднемассовую (M_w) и среднечисленную (M_n) молекулярные массы, а также индекс полидисперсности. Молекулярная масса исходного полимера **61** составляет M_w 79 100 г/моль. Степень полимеризации равна 405;

- предпринимались попытки разделения энантиомеров некоторых производных индолина методом хиральной ВЭЖХ. Но попытки не увенчались успехом;

- первая причина выбора пиперилена связано тем, что алкен является отходом при промышленном получении изопрена, а попытка окислительного расщепления по двойной связи молекулы диалкенилиндоллина, с целью получения трициклических гетероциклических соединений не привела к желаемым продуктам;

- в диссертации не представлялась реакция N-(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)анилина с полифосфорной кислотой, т.к. это известная реакция, которая сопровождается циклизацией с образованием индола;

- молекулярно-массовые характеристики полимера **61** определяли методом гелепроникающей хроматографии в ТГФ с использованием полистирольных стандартов. Данный метод позволяет установить среднемассовую (M_w) и среднечисленную (M_n) молекулярные массы, а также индекс полидисперсности. Молекулярная масса исходного полимера **61** составляет M_w 79 100 г/моль. Степень полимеризации равна 405. После реакции полигетероциклизации в реакционной смеси не было обнаружено фрагментов исходного полимера, этот факт позволяет предположить, что средняя молекулярная масса полииндола **62** составляет M_w 64 200 г/моль;

- представленные в литературе методы синтеза индольных производных основаны на гетероциклизации ароматических аминов с алкенильными заместителями, содержащими различные функциональные группы, действием на них труднодоступными многокомпонентными реагентами или сложными катализаторами;

- это связано тем, что аминогруппа индолина направляет замещение в *пара*-положение, что и наблюдалось при бромировании, а в сильноокислой среде индолин превращается в индолий-катион, и заместители вступают в *мета*-положение, что и наблюдалось при нитровании и хлорировании;

- на выход продукта **21** повлияла температура реакции, т.к. реакцию с пиридином мы проводили при комнатной температуре, в то время как с метанолом реакционную массу кипятили;

- происходит осмоление реакционной массы;

- в нашем случае, такой результат мы объясняем тем, что электрофильное присоединение метионилхлорида к двойным связям соединений **25-28** образует неустойчивые промежуточные продукты, которые при обработке водным раствором соды преобразуются в устойчивые продукты **30-33**;

- был проведен прогноз биологической активности производных индолина с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances – прогноз спектров биологической активности органических соединений), разработанной в НИИБМХ РАМН с целью определения возможных путей практического использования синтезированных соединений;

- значительное увеличение растворимости представленного ряда полимеров позволяет сформировать однородные тонкие пленки и использовать их в качестве активного слоя в датчиках газов резистивного типа;

- мы предполагаем, что при взаимодействии N-толуолсульфонильных продуктов **32**, **34** и **36** с тионил хлористым образуются неустойчивые хлориды, которые замещаются на гидроксильные группы после обработки водным раствором соды;

- структура данного полимера **61** характеризовалась методом ИК-спектроскопии. ИК-спектр продукта **61** содержит следующие основные полосы: 3557 см^{-1} – валентные колебания связи N-H, $2974\text{-}2856\text{ см}^{-1}$ – колебания алифатических метиленовых групп, 1602 см^{-1} – валентные колебания связи C=C хинондииминных фрагментов, 1501 см^{-1} – валентные колебания связи C–C пара-фенилендиаминных фрагментов. До полимераналогичного превращения, полимер обрабатывали 1 М водным раствором аммиака с получением нейтральной формы.

Диссертационная работа Латыповой Л.Р. «Синтез соединений индольного ряда на основе алкенилзамещенных ариламинов» 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 редакции от 20.03.2021 г.).

На заседании 8 июня 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение задачи разработки эффективных подходов к синтезу новых производных индольных и полииндольных соединений, имеющих важное научное и практическое значение в области органической химии, присудить Латыповой Ляйсан Рамилевне ученую степень кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человека, из них 7 докторов наук по профилю защищаемой специальности (1.4.3. Органическая химия) участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 17, против – нет, воздержавшихся – нет.

Председатель диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор



/ Хурсан Сергей Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета
24.1.218.02, канд. хим. наук

/ Цыпышева Инна Петровна

08 июня 2022 г.