

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.428.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «УФИМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НЕФТЯНОЙ
ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15 февраля 2024 г. №1

О присуждении **Сахаутдинову Ильшату Маратовичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Фосфораны и алленоаты на основе аминокислот в направленном синтезе азотсодержащих полифункциональных гетероциклов» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия принята к защите 14 ноября 2023 года, протокол №18 диссертационным советом 24.2.428.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Минобрнауки РФ (450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1; приказ №105/нк от 11 апреля 2012г).

Соискатель Сахаутдинов Ильшат Маратович 1977 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему: «Синтез фталимидсодержащих кетостабилизированных илидов серы и исследование их внутримолекулярной циклизации» по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» защитил в 2006 году в диссертационном совете Д 002.004.01 в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН.

В 2011 году Сахаутдинову Ильшату Маратовичу приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 22.12.2011 №25/нк-4 было присвоено ученое звание доцента по специальности «Органическая химия».

Сахаутдинов Ильшат Маратович работает старшим научным сотрудником лаборатории органических функциональных материалов в Уфимском институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории биоорганической химии и катализа в Уфимском институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Научный консультант – доктор химических наук, академик РАН, профессор Юнусов Марат Сабирович, главный 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:

1. Шульц Эльвира Эдуардовна – доктор химических наук, профессор ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук, заведующая лабораторией медицинской химии;

2. Климочкин Юрий Николаевич – доктор химических наук, доцент ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», заведующий кафедрой органической химии;

3. Латыпова Эльвира Разифовна – доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», профессор кафедры органической и биоорганической химии

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» в своем положительном заключении, подписанном доктором химических наук, членом-корреспондентом РАН, профессором Русиновым Владимиром Леонидовичем, заведующим кафедрой органической и биомолекулярной химии и доктором химических наук, профессором Уломским Евгением Нарциссовичем, профессором кафедры органической и биомолекулярной химии, указала, что диссертационная работа Сахаутдинова И.М. по новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. №335; 02.08.2016 г. №748; 29.05.2017 г. №650; 20.03.2021 г. №426), а ее автор Сахаутдинов Ильшат Маратович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 164 опубликованные работы, в том числе 79 по теме диссертации, из них 32 работы опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией, все в соавторстве, общим объемом 56,42 п.л. (доля автора 41,2 п.л.); из них 29 статей в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, все в соавторстве, общим объемом 23,13 п.л. (доля автора 13,34 п.л.); издана 1 монография

(общий объем 6,25 п.л., личный вклад 2,1 п.л.); 63 работы опубликованы в материалах различных научных конференций, общим объемом 8.62 п.л. (доля автора 6,1 п.л.); 2 патента на изобретение в соавторстве.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Sakhautdinov, I.M. Formation of quasi-stable nanostructures from *L*-N-stearoyl glutamic acid and its dimethyl ester on solid surfaces / T.I. Sharipov, I.M. Sakhautdinov, R.F. Talipov, R.R. Garafutdinov // Journal of Nanoparticle Research – 2023.– V.25.– Article number 64.
2. Sakhautdinov, I.M. Kinetic investigation of the cyclopropanation process of fullerene C₆₀ by halogenmethyl ketones under the conditions of the Bingel reaction / Y.N. Biglova, I.M. Sakhautdinov, R.N. Garifullin, G.F. Sakhautdinova, A.G. Mustafin. // New J. Chem.– 2020.– V.44.– Pp.7277-7285.
3. Sakhautdinov, I. M. Synthesis and Cytotoxic Activity of a Number of Functionalized 2,3-Allenoates / R.N. Malikova, I.M. Sakhautdinov, M.A. Maksimova, U. Sh. Kuzmina, Yu. V.Vakhitova & M. S. Yunusov. // Russ J Bioorg Chem.– 2020.– V.46.– Pp.115–119.
4. Sakhautdinov, I.M. Synthesis of New Pyrazoles and 1,2,3-Triazoles from Allenoates Based on *N*-Maleopimarimide-Substituted Proteinogenic Amino Acids / R.N. Malikova, I.M. Sakhautdinov, M.S. Yunusov // Chem Nat Compd.– 2019.– V.55.– Pp.60–65.
5. 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 // Lett. Org. Chem.– 2018.– V.15(10).– Pp.854-862.
6. 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. // Chem. Nat. Compd.– 2018.– V.54(3).– Pp.481-486.
7. Sakhautdinov, I. M. Effective synthetic method and rotameric isomerization of 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-maleopimarate / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, S.M. Ishbaeva, A.N. Lobov, L.V. Spirikhin, M.S. Yunusov. // Chem. Nat. Compd.– 2018.– V.54(2).– Pp.365-367.
8. Sakhautdinov I. M. Cyclopentene-fused [C₆₀]-fullerenes: synthesis and electrochemical properties. / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, Yu.N. Biglova, R.A. Khusnutdinov, A.M. Gumerov, E.M. Khamitov, S.P. Ivanov, M.S. Yunusov // J. Iran. Chem. Soc.– 2018.– V.15(9).– Pp.1975-1985.
9. 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 // Lett. Org. Chem.– 2017.– V.14(8).– Pp.575-584.

10. Sakhautdinov, I. M. 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 // Chem. Nat. Compd.– 2017.– V.53(2).– Pp.341-344.

На автореферат и диссертацию поступило 7 положительных отзывов с замечаниями из следующих организаций:

1. Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФГБУН ФИЦ «Казанский научный центр РАН», подписал заведующий лабораторией химии нуклеотидных оснований, доктор химических наук (I.4.3. Органическая химия) Семенов Вячеслав Энгельсович (Выход соединений в реакциях взаимодействия с фуллереном C_{60} составляли от 27 до 81%. Что представляют собой оставшиеся 19-73%? Были ли среди них выделены бис-аддукты реакции присоединения? В схемах 24, 36, 37, 39 и 43 не указаны выходы продуктов реакции. В схеме 47 в части 5.2 «Синтез циклопентенофуллеренов» представлено взаимодействие незначительной части 2,3-диеноатов с фуллереном C_{60} , хотелось бы узнать проводились ли исследования остальных синтезированных алленоатов в реакции трифенилфосфин-катализируемой [3+2]-циклоприсоединения);

2. ООО «Газпромнефть – Промышленные инновации», подписал руководитель программ по научно-техническому взаимодействию с бизнес-заказчиками доктор химических наук (02.00.03 Органическая химия), профессор РАН Туктаров Айрат Рамилевич (К сожалению, представленный в автореферате каталитический способ получения циклопентенофуллеренов в текстовом виде воспринимается тяжело (стр. 41), поэтому хотелось бы видеть развернутую схему трифенилфосфин-катализируемой реакции [3+2]-циклоприсоединения 2,3- диеноатов к фуллерену C_{60} . Известно, что галогенацетофеноны при взаимодействии с трифенилфосфином приводят к образованию продуктов дегалогенирования, т.е. образованию кетонов, только в присутствии протонных растворителей. В представленной работе (Схема 32), как я понимаю, источником протонов является вода. Не совсем понятно, на каком этапе реакции добавляется источник протонов?);

3. ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», подписал профессор кафедры «Химическая технология и ресурсосбережение» доктор химических наук (02.00.03), профессор Голованов Александр Александрович (На страницах 10-11 отсутствуют результаты проведения синтеза и циклизации фосфорана **4c**. Были ли разработанные методы синтеза стабилизированных фосфоранов путем «переилидирования» и их внутримолекулярная циклизация при микроволновом нагреве эффективными и в случае илида **4c**? В реакциях взаимодействия с фуллереном C_{60} не приведены данные по образованию продуктов бис- и полиприсоединения галогенометилкетонов. Были ли они выделены и охарактеризованы?);

4. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, подписал заведующий кафедрой фармацевтической химии доктор фармацевтических наук (15.00.02), профессор Халиуллин Феркат Адельзянович (В качестве предложения рекомендовал бы избегать использования некоторых образных выражений, например, таких как «...прогрессию клеточного цикла...», «...действие в отношении клеток опухолевого происхождения...»);

5. ООО «НИПИ НГ «Петон», подписал ведущий специалист отдела сопровождения проектов Департамента технологии и науки, кандидат химических наук (02.00.13) Колбин Александр Михайлович (Без замечаний);

6. ФГБНУ «Институт нефтехимии и катализа» УФИЦ РАН, подписал заведующий лабораторией гетероатомных соединений доктор химических наук (02.00.03), профессор Ахметова Внира Рахимовна (В автореферате в разделе «Методология и методы анализа» (стр.6) отсутствует описание применяемых методологий органического синтеза. Например, реакции (цикло)олефинирования оксо групп илидами фосфора и серы; реакции циклоприсоединения к алленам и фуллеренам. На мой взгляд, более корректно при синтезе илидов фосфора 4 из фосфониевых солей 3 говорить о процессе дегидробромирования, а не о депротонирования, т.к. по реакции отщепляется HBr (стр. 8). Аналогичный комментарий присутствует в описании получения илида серы 64 на стр.19. В автореферате на стр. 13 при обсуждении термоллиза продукта 31 написано «наблюдается внутримолекулярная рекомбинация в 33». Думаю, выражение «рекомбинация» здесь не корректно, т.к. при рекомбинации атомы в молекулах сохраняются и перераспределяются. А в данном случае происходит элиминирование диметилсульфида SMe_2 с последующим замыканием в семичленный цикл 33. В схеме 33 (стр. 30) в структуре продукта 127 лишний углерод в N-заместителе. В тексте имеются неудачные выражения и ошибки (стр. 3,5,8,13,18, 20), в том числе фраза «отработанный метод синтеза». Гораздо позитивней «разработанный метод синтеза»);

7. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет», профессор Института фундаментальной и прикладной химии, подписал доктор химических наук (02.00.03) Казин Вячеслав Николаевич (Одна из задач при целеполагании работы сформулирована как – разработка доступных и эффективных методов получения функционализированных 2,3-алленоатов на основе аминокислот и использовании их в синтезе фуллеридов. Полученные при этом данные неплохо было бы отразить на страницах автореферата, однако они не приведены в разделе «теоретическая и практическая значимость работы»).

Выбор официальных оппонентов обоснован их компетентностью в данной отрасли науки, что подтверждается имеющимися у них публикациями в сфере исследований соискателя.

Шульц Эльвира Эдуардовна – специалист в фундаментальных и прикладных научных исследованиях в области органической химии, синтеза и трансформаций полифункциональных соединений: высших ди- и тритерпеноидов, фенолов, дитерпеновых, пиридиновых и изохинолиновых алкалоидов; синтеза на основе растительного сырья, опиоидных анальгетиков; разработке препаратов для лечения заболеваний центральной нервной системы, автор более 250 научных работ и более 39 изобретений.

Климочкин Юрий Николаевич – специалист в области химии каркасных и гетероциклических соединений, каталитического асимметрического синтеза, автор более 200 научных работ и более 45 авторских свидетельств и патентов.

Латьпова Эльвира Разифовна – специалист в фундаментальных и прикладных научных исследованиях в области органической и биоорганической химии, автор более 150 научных публикаций и 3 изобретений.

Ведущая организация широко известна своими разработками и достижениями в области фундаментальных и прикладных исследований в области органической и биоорганической химии. Профессор кафедры органической и биомолекулярной химии, доктор химических наук (1.4.3 Органическая химия) Уломский Евгений Нарциссович – специалист в области медицинской химии, органического синтеза и разработке новых методов синтеза лекарственных средств, автор более 250 научных работ, в том числе 3 монографий. Заведующий кафедрой органической и биомолекулярной химии доктор химических наук (1.4.3 «Органическая химия»), член-корреспондент РАН Русинов Владимир Леонидович – ведущий ученый и признанный авторитет в области медицинской химии и химии гетероциклических соединений в нашей стране и за рубежом, автор более 500 научных работ, в том числе 7 монографий, 14 обзоров, 99 патентов и авторских свидетельств.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана методология направленного синтеза новых типов конденсированных полициклических гетеросистем на основе илидов серы и фосфора, которая расширяет возможности синтетического использования алленоатов и создает эффективную основу для получения широкого круга потенциально биологически активных соединений;

предложен новый простой и удобный научный подход к синтезу пиразолов и N-метилпиразолов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения diazometana к алленоатам с пиромеллитимидным, фенильным, фталимидным, сукцинимидным, малеопимаримидным фрагментам и остаткам жирных кислот в присутствии триэтиламина;

доказано, что разработанная методика взаимодействия diazometana с 2,3-диеноатами протекает региоспецифично по кратной связи, сопряженной со сложноэфирной группой;

впервые осуществлен синтез бис-илидов фосфора из замещенных глутаминовой и аспарагиновой аминокислот и N, N-пиромеллитдизамещенных аминокислот; выявлено, что в условиях внутримолекулярной циклизации, стабилизированные фосфораны, превращаются в пиридопиридазиноизохинолиновые, азепиновые, пирролизидиндионовые, индолизинопиридоизоиндолаовые, изохинофталазиновые индолизидиндионовые, изохинопиридазинохинолиновые и циклогексеновые структуры; впервые в результате [2+1]-, [2+3]-циклоприсоединения осуществлен синтез конъюгатов фуллерена C₆₀ с N-замещенными аминокислотами и алленоатами, приводящий к ряду метано- и циклопентенофуллеренов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что в работе:

представлены эффективные методы синтеза новых и известных типов циклических гетеросистем на основе легкодоступных аминокислот и их производных. Полученные новые знания вписываются в фундаментальные направления развития органической химии и весьма перспективны в создании на их основе современных химических технологий получения функционализированных гетеросистем, биологически активных соединений и новых материалов;

доказано, что в результате термической обработки фосфоранов: а) α-илиды образуют пирролизидиндионовые структуры; б) β-илиды претерпевают внутримолекулярную циклизацию в индолизидиндионы; в) γ-илиды трансформируются в два продукта: азепиновой и циклогексеновой структуры;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы актуальные на сегодняшний день достижения химии в сочетании с современными методами синтеза и изучения строения и свойств органических молекул, а так же комплекс существующих базовых методов очистки исходных материалов и продуктов синтеза природных соединений;

изложен универсальный одnoreакторный метод синтеза широкого круга гетероциклических соединений (изоиндолинов, пирролизидиндионов, индолизидиндионов, пирролоизоиндолинов и изоиндолохинолинов) внутримолекулярной циклизацией имидсодержащих стабилизированных фосфоранов;

раскрыт вероятный механизм 1,3-диполярного циклоприсоединения diaзoметана к алленоатам в присутствии триэтиламина. Механизм объясняется взаимодействием основания Льюиса именно с diaзoметаном, а не с алленоатами и подтверждается результатами модельной реакции;

изучена интенсификация процесса внутримолекулярной циклизации в присутствии «ионной жидкости» и воздействии микроволнового облучения.

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

разработан препаративный метод синтеза перспективных для практического применения иминов метилового эфира малеопимаровой кислоты конденсацией с различными аминсоединениями в условиях ультразвукового воздействия;

создан новый способ синтеза феромона самца жука зерновки фасоловой *Acanthoscelides obtectus* (Say) на основе фосфорана, востребованного в сельском хозяйстве;

определены сравнительные характеристики полученных соединений, обладающих выраженной активностью в отношении клеток карциномы печени человека (Hep G2) и клеток лимфобластной лейкемии (Jurkat). Наибольшим цитотоксическим действием обладают алленоаты с дитерпеновым фрагментом, которые можно отнести к перспективным веществам с противоопухолевой активностью;

создан одnoreакторный метод синтеза практически важных в медицине и биоорганической химии гетероциклических соединений (изоиндолинов, пирролизидиндионов, индолизидиндионов, пирролоизоиндолинов и изоиндолохинолинов) внутримолекулярной циклизацией кетоимидсодержащих стабилизированных илидов фосфора;

представлены схемы региоспецифичного синтеза пиразолов и N-метилпиразолов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометана к алленоатам со фталимидным, малеопимаримидным и фенильным фрагментами в присутствии основания Льюиса, а также впервые в результате [2+1]-, [2+3]-циклоприсоединения осуществлен синтез конъюгатов фуллерена C₆₀ с N-замещенными аминокислотами и алленоатами, приводящий к ряду метано- и циклопентенофуллеренов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ полученные результаты удовлетворяют необходимым критериям воспроизводимости и получены с использованием физико-химических методов исследования на сертифицированном оборудовании. ИК-спектры регистрировали на приборе Spekord-M 80. Спектры ЯМР получали на спектрометре Bruker-AM 500 с рабочей частотой 500.13 МГц (¹H), 125.76 МГц (¹³C). Масс-спектры получали на хроматомасс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД). Масс-спектры MALDI записывали на масс-спектрометре Ultraflex III (Bruker Daltonik) в линейном режиме, в котором в качестве матрицы используется *n*-нитроанилин. Рентгеноструктурный анализ проводили на дифрактометре Bruker SMART APEX2 CCD. Температуру плавления определяли на нагревательном столике Vuetius. Для осуществления реакции в поле СВЧ использовали модифицированную мультимодовую микроволновую установку на базе магнетрона SAM-OM75S-(31) (частота излучения $2.45 \cdot 10^9$ Гц). Для экспериментов с ультразвуковым воздействием

использовали прибор «УЗДН-2Т», рабочая частота 22 кГц. За ходом реакции следили с использованием тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А. Таким образом высокая достоверность результатов работы не вызывает сомнений и подтверждается данными, полученными с применением современных методов идентификации: ^1H -, ^{13}C - ЯМР, ИК-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), масс-спектрометрии;

теория построена на воспроизводимых экспериментальных результатах и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по изучению синтеза азотсодержащих полифункциональных гетероциклов;

идея базируется на обобщении исследования передового опыта последних лет однозначно показывающих, что использование аминокислот в химии и других областях науки и технологии перспективно и может привести к созданию новых материалов и препаратов с уникальными свойствами и широким спектром действия.

использовано сравнение авторских данных и данных, по изучению свойств исходных аминокислот и их производных, полученных ранее другими исследователями;

установлено качественное совпадение авторских результатов по изучению свойств и трансформации исходных соединений с результатами, представленными в иностранных источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор определял направления исследований, методологию экспериментов и постановки задач; осуществлял обработку, обсуждение, обобщение экспериментальных результатов; все выводы по работе базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии.

Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается последовательным изложением материала и взаимосвязью выводов с поставленными задачами.

Диссертационная работа Сахаутдинова Ильшата Маратовича «Фосфораны и алленоаты на основе аминокислот в направленном синтезе азотсодержащих полифункциональных гетероциклов», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-14 «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, отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования.

