

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 КАНДИДАТА НАУК
аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 13 декабря 2024 г. № 24

О присуждении Хуснутдиновой Наиле Сабитовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез производных ряда карбо- и гетероциклических кислот и оценка биологической активности полученных соединений» по специальности 1.4.3. – «Органическая химия» принята к защите 10 октября 2024 г., протокол №21 диссертационным советом 24.2.428.01 на базе ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Минобрнауки России (450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1; приказ №105/нк от 11.04.2012 г.).

Соискатель Хуснутдинова Наиля Сабитовна 1990 года рождения.

В 2012 г. окончила специалитет ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет» с присуждением квалификации биолога по специальности «Биология».

В 2024 году была прикреплена к кафедре «Общая, аналитическая и прикладная химия» (ОАПХ) ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» для подготовки диссертации без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки).

Работает ассистентом кафедры общей химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», с 2024 года по совместительству является младшим научным сотрудником управления научных и инновационных разработок УГНТУ по теме FEUR-2023-0006 «Разработка и создание малотоннажных продуктов и реагентов (ингибиторы коррозии и солеотложения, антиоксиданты, биоциды, присадки и др.) для процессов нефтегазохимии и очистки водных сред от загрязнений, замещающих импортные вещества и материалы. Теоретические и экспериментальные подходы».

Диссертация выполнена на кафедре «Общая, аналитическая и прикладная химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет».

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент кафедры «Общая, аналитическая и прикладная химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Борисова Юлианна Геннадьевна.

Официальные оппоненты:

Яковлева Марина Петровна, доктор химических наук, доцент, Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биорегуляторов насекомых;

Невская Алиса Александровна, кандидат химических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», старший преподаватель кафедры «Общая и неорганическая химия» факультета физико-математических и естественных наук дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С.М. Кирова» г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Васильевым Александром Викторовичем, доктором химических наук, профессором, заведующим кафедрой химии, указала, что автор диссертационной работы Хуснутдинова Наиля Сабитовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 13.6 печатных листов (авторский вклад 1.9 п.л.), из них 7 статей общим объемом 6.6 печатных листов (доля автора – 0.7 печатных листов), опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus; 1 монография; 9 работ опубликовано в материалах международных и всероссийских конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Р.М. Султанова, **Н.С. Хуснутдинова**, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина, С.А. Мещерякова, А.В. Самородов, С.С. Злотский / Селективный синтез сложных эфиров карбоновых кислот // Журнал общей химии.– 2023.– Т.93, №1.– С. 3-10.

2. Р.М. Султанова, **Н.С. Хуснутдинова**, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина, С.А. Мещерякова, А.В. Самородов, С.С. Злотский / Синтез и антиагрегационная активность 2-замещенных имидазолинов // Известия Академии наук. Серия химическая.– 2023.– Т.72, №7.– С.1711-1716.

3. Р.М. Султанова, Ю.Г. Борисова, **Н.С. Хуснутдинова**, Г.З. Раскильдина, С.С. Злотский / 1,3-Диоксацикланы: синтез на основе продуктов нефтехимии, химические превращения и применение // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т.72, №10. – С.2297-2318.

4. Р.М. Султанова, **Н.С. Хуснутдинова**, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина, С.А. Мещерякова, С.С. Злотский, З.А. Валиуллина, Э.В. Карамова, А.В. Самородов / Синтез и изучение *in vitro* антикоагуляционной и антиагрегационной активности амидов абиетиновой и малеопимаровой кислот // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – Т.57, №11. – С.24-28.

5. А.И. Мусин, Ю.Г. Борисова, **Н.С. Хуснутдинова**, Ш.Ш. Джумаев, Г.З. Раскильдина, Р. М. Султанова, Злотский С.С. / Синтез и биологическая активность производных 5-ацетил- и 5-оксиалкил-1,3-диоксанов // Тонкие химические технологии. – 2023. – Т.18, №4. – С. 381–391.

6. **Н.С. Хуснутдинова**, Г.Н. Сахабутдинова, Г.З. Раскильдина, С.А. Мещерякова, С.С. Злотский, Р.М. Султанова / Синтез и цитотоксическая активность сложных эфиров дитерпеновых кислот, содержащих циклоацетальный фрагмент // Известия ВУЗов. Серия «Химия и химическая технология». – 2022. – Т.65, №4. – С.6–12.

7. R.M. Sultanova, **N.S. Khusnutdinova**, S.A. Meshcheryakova / The study of the antioxidant activity of 2-aminothiazoles containing a diterpene fragment by chemiluminescence. // AIP Conf. Proc. – 2021. – V. 2388. – P. 020011-1–020011-5.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы с замечаниями из следующих организаций:

1. ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», подписан к.х.н., доц. Лозинской Н.А. (1. Автором найдено, что 9b проявил высокую антимикробную активность по отношению к антибиотико-резистентным штаммам бактерий при умеренной цитотоксичности по отношению к нормальным клеткам почек НЕК 293. Но, к сожалению, не приведены цифровые значения этих данных; Интересно было бы сравнить эффективность двух приведенных методологий синтеза производных дитерпеновых кислот 23 и 24: а) с использованием одностадийной активации кислотной функции системой Ph_3P/I_2 /имидазол и б) двухстадийный метод, требующий начальной активации кислоты путем ее перевода в хлорангидрид с последующей обработкой алкоголем спирта);

2. Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, подписан д.х.н., старшим научным сотрудником лаборатории органических функциональных материалов доцентом Сахаутдиновым И.М. (1. Реакция Гарегга-Самуэльсона представляют собой этерификацию первичных спиртов в мягких условиях. Образование промежуточного

продукта – объемной соли фосфоний-карбоксилата – практически исключает возможность этерификации с участием вторичных спиртов. На мой взгляд, акцентировать на этом внимание в таблице 1 и в схемах 4 и 5 было излишне; 2. Соединение 19 содержит ангидридную группу. Возможна ли реакция образования имида малеопимаровой кислоты в условиях синтеза (Схема 13)?);

3. ФГБУН Институт Органической химии им. Н.Д. Зелинского, подписан д.х.н., заместителем директора по научной работе Верещагиным А.Н. (Недостаточно подробно обсуждены механизмы изученных реакций);

4. ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», подписан к.х.н., начальником научно-исследовательской лаборатории «Экологический контроль объектов окружающей среды» Гусевым Д.М. (1. При конкурентной этерификации бензойной кислоты бутанолом-2 и золь-кеталем было обнаружено, что на начальном этапе образуется только (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил бензоат. Каким образом контролировался ход реакции и проводилась идентификация компонентом реакционной массы? 2) Какие виды биологической активности усиливаются при введении в молекулу эфира циклоацетального фрагмента, так как из всех представленных соединений с данным фрагментом только вещество 9b обладает выраженными биологическими свойствами? 3) В течение какого времени проводилось экспонирование раковых клеток при определении цитотоксичности соединений 7e, 9b, 10b, 13a? 4) В чем отличие предложенной методики окислительной этерификации в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона от тех, что уже описаны в литературе? 5) Отсутствует расшифровка заместителей R в спиртах 2-6 и эфирах 7a-e. 6) На странице 15 при описании Гарегга-Самуэльсона пропущен йод. 7) При описании механизма реакции при образовании соли II в продукте реакции пропущен I);

5. ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», подписан к.х.н., доцентом кафедры органической и биоорганической химии Тухватшиным В.С. и д.х.н., профессором кафедры органической и биоорганической химии Латыповой Э.Р. (1. Какой метод был использован для отслеживания накопления бензоата 7e в ходе конкурентной этерификации бензойной кислоты 1a бутанолом -2 4? Почему в качестве соединения-конкурента был выбран именно первичный спирт 6? 2) Что подразумевается под понятием «комбинированное соединение»?);

6. ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», подписан д.х.н., доцентом, главным научным сотрудником лаборатории неопределенных гетероатомных соединений Шмидт Е.Ю. (1. Проводил ли автор оптимизацию параметров этерификации и/или амидирования карбоновых кислот в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона? В частности, проводился ли скрининг температурных или

временных режимов процесса, варьировалось ли соотношение реагентов и каталитической системы Ph_3P/I_2 /имидазол? Приведенные в автореферате условия полностью совпадают с опубликованными; 2) На мой взгляд, не стоило приводить в автореферате механизм этерификации по Гареггу-Самуэльсону, совпадающий в деталях с опубликованным);

7. Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (ИНК УФИЦ РАН), подписанный к.х.н., старшим научным сотрудником лаборатории молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии Ахмадиевым Н.С. (1. При оценке цитотоксического действия соединений по отношению к опухолевым (условно-нормальным) клеточным линиям не указан препарат сравнения и индекс селективности. 2) По предполагаемому механизму реакции, на второй стадии реакции не отмечено элиминирование HI, не указан йодид-анион для интермедиата II, комплексный интермедиат III следовало указать в квадратных скобках. Не совсем понятно образование на третьей стадии механизма – трифенилфосфин оксида, из промежуточного линейного ангидрида или циклического оксафосфетана по типу реакции Виттига).

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются компетентными в данной отрасли науки учеными, имеющими публикации в сфере исследований соискателя, ведущая организация широко известна своими достижениями в области органической химии. Официальный оппонент Яковлева Марина Петровна, д.х.н., является авторитетным исследователем, публикации которой в области химии непредельных соединений, в частности, реакций на основе бетулина и реакций этерификаций на основе ненасыщенных соединений входят в международные базы данных Scopus и WoS и согласуются с проблематикой диссертационной работы Хуснутдиновой Н.С., что позволяет дать обоснованную оценку результатам представленной работы.

Официальный оппонент Невская Алиса Александровна, к.х.н., является авторитетным исследователем в области тонкого органического синтеза, получения биологически активных гетероциклов, что соответствует вопросам, рассмотренным в диссертационной работе.

Ведущая организация широко известна своими достижениями в области направленного синтеза новых биологически активных соединений, в частности, в рядах азот- и кислородсодержащих гетероциклов, а также исследованиями биологической активности (антибиотической, противогрибковой, противораковой и др.), обладает необходимым научным и кадровым потенциалом, значимыми публикациями в сфере исследований соискателя, что подтверждает компетенцию ведущей организации в данной отрасли наук и способность определить научную и практическую ценность диссертационного исследования Хуснутдиновой Н.С.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

показана возможность получения сложных новых эфиров и амидов фармакозначимых кислот в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона;

улучшены условия реакции природных кислот с алифатическими аминами и спиртами;

систематически исследован метод синтеза 2-замещенных имидазолинов на основе линейных, ароматических и природных кислот.

разработан метод синтеза новых соединений химической трансформацией малеопимаровой и абиетиновой кислот по карбоксильной группе с получением гибридных молекул – производных дитерпеновых кислот-1,3-диоксациклоалканов;

предложен способ селективной окислительной этерификации карбоновых кислот первичными спиртами, в результате которого получен (1,3-диоксолан-4-ил)метил-2-феноксиацетат исходя из неразделимой смеси формалей глицерина;

осуществлен синтез замещенных имидазолинов *N*-алкилированием 4,5-дигидро-1Н-имидазолов 2-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропаном или 2-бромметил-1,3-диоксоланом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

изучены факторы, влияющие на выход продуктов, образующихся в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона;

доказано, что в присутствии кислотных катализаторов имеет место с высокими выходами образование 2-замещенные 4,5-дигидро-1Н-имидазолов;

применительно к проблематике диссертации эффективно **использован** комплекс существующих базовых физико-химических методов исследования и стандартных экспериментальных методик;

изложены основные закономерности фрагментации молекулярных ионов в условиях масс-спектрометрии электронной ионизации полученных в работе новых веществ;

раскрыты области использования комбинированных производных фармакозначимых кислот – сложных эфиров, амидов, имидазолинов.

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

определена цитотоксическая, противомикробная антикоагуляционная, антиоксидантная, антиагрегационная активности соединений, содержащих *гем*-дихлорциклопропановый и/или 1,3-диоксациклоалкановый фрагмент;

установлена высокая противомикробная активность полученных амидов и эфиров в отношении грамположительных бактерий золотистого стафилококка (*St aureus*) и грамотрицательных бактерий (*Enterobacter aerogenes*);

показана возможность использования сложных эфиров ароматических и природных кислот, содержащих циклоацетальный фрагмент, в качестве веществ, проявляющих антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты;

исследована взаимосвязь «строение-активность» и закономерность «структура – свойство»;

полученные результаты используются в рамках государственного задания Минобрнауки РФ «Разработка и создание малотоннажных продуктов и реагентов (ингибиторы коррозии и солеотложения, антиоксиданты, биоциды, присадки и др.) для процессов нефтегазохимии и очистки водных сред от загрязнений, замещающих импортные вещества и материалы. Теоретические и экспериментальные подходы. (FEUR-2023-0006)».

Оценка **достоверности** результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном и поверенном оборудовании с достаточной для исследовательских методов воспроизводимостью;

идея базируется на анализе и обобщении опубликованных данных, посвященных реакциям, алкилирования и ацилирования с использованием различных методик проведения синтеза.

Основные положения работы и выводы **сформулированы** на основании анализа результатов исследования реакций субстратов с репрезентативным набором заместителей и функциональных групп.

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа литературных данных, посвященных реакциям конденсации ароматических карбоновых кислот с этилендиамином, синтезе новых соединений алкилированием и ацилированием замещенных 1,3-диоксациклоалканов, в осуществлении метода селективной окислительной этерификации, интерпретации данных спектральных анализов (подробно обсуждены ЯМР- и масс-спектры полученных соединений), подготовке публикаций по выполненной работе.

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

Диссертация «Синтез производных ряда карбо- и гетероциклических кислот и оценка биологической активности полученных соединений» соответствует критериям п.9 – п.14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления

Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и является квалификационной научной работой.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. В диссертации не используется заимствованный материал без ссылки на автора и источник заимствования.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

На заседании 13 декабря 2024 г. диссертационный совет принял решение *за решение научной задачи в области разработки новых эффективных методов синтеза полифункциональных комбинированных замещенных фармакозначимых кислот и их производных из промышленно и препаративно доступных исходных веществ, и определения их биологической и химической активности, имеющей существенное значение для развития органической химии, присудить Хуснутдиновой Н.С. ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.*

При проведении тайного голосования с использованием информационно-коммуникационных технологий диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет.

Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета

13 декабря 2024 г.



Мастобаев Мастобаев Борис Николаевич

Удалова Удалова Елена Александровна