

ОТЗЫВ
**официального оппонента на диссертационную работу Маликовой Рауили
Надировны «Синтез и химические трансформации имидов метилового эфира
малеопимаровой кислоты», представленную на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.**

Диссертационная работа **Маликовой Рауили Надировны** посвящена **актуальной теме** – разработке способов получения практически ценных соединений на основе доступного растительного сырья. Действительно, производимые хвойными растениями трициклические дитерпеновые кислоты широко используются в виде смесей для производства синтетических каучуков, резины, лаков и красок. Эти направления использования имеют богатую историю. Возможность получения трициклических дитерпеновых кислот или индивидуальных производных (малеопимаровая кислота, хинопимаровая кислота и их эфиры) привела к реализации большого числа их превращений в практически полезные соединения. Значительное внимание уделяется дизайну и синтезу фармакологически перспективных новых молекул. Представленная работа выполнена в рамках данного направления исследований и основана на изучении направленных превращений весьма доступного соединения метилового эфира малеопимаровой кислоты, разработке способов получения практически ценных соединений, содержащих в структуре фрагменты растительных дитерпеноидов. Исследование является актуальным и своевременным. Об актуальности исследования свидетельствует также поддержка данной работы грантами Российского научного фонда и РФФИ.

Структура и содержание работы

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения, содержащего результаты испытаний синтезированных диссертантом соединений. Текст работы изложен на 156 страницах. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 165 работ.

Литературный обзор выполнен на тему «Реакции с участием малеопимаровой кислоты» (34 страницы). Обзор затрагивает различные аспекты химических свойств и перспективные области применения соединений, содержащих фрагмент молекулы малеопимаровой кислоты. Обзор изложен грамотно, четко и ясно с привлечением зарубежных и отечественных публикаций (110 лит. источников, из них 6 за последние пять лет). Данные, представленные в обзоре литературы, несомненно, являются

полезными для специалистов, работающих с природными соединениями, в частности, с трициклическими дитерпеновыми кислотами.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов», состоящей из семи органично взаимосвязанных разделов. Первый раздел посвящен синтезу имидов малеопимаровой кислоты. В результате выполнения этой части исследования диссертант предложил эффективный метод получения имидов метил малеопимарата разнообразного строения, основанный на ультразвуковой активации процесса конденсации с различными аминами, аминокислотами и гидразинами. Дальнейшее развитие исследования было связано с изучением превращений продуктов конденсации метилового эфира малеопимаровой кислоты с аминокислотами. Автором предложены пути синтеза гибридных соединений дитерпеноидадамантового типа с различными линкерными звеньями. Внимания заслуживает разработанный диссертантом эффективный способ получения алленоатов метилмалеопимарата. Новые устойчивые функционализированные аллены с дитерпеновым остатком несомненно найдут применение в качестве полезных синтонов в органическом синтезе. Показано, что производные N-малеопимаримидозамещенных аминокислот в условиях реакции Арндта-Эйстерта гладко превращаются в соответствующие терпеноидные диазо-, хлорметил- и бромметилкетоны – необычайно ценные соединения для изучения последующих превращений и получения разнообразных структур, содержащих фрагменты дитерпеноидов. Диссидентом обнаружены необычные превращения дитерпеноидного бромметилкетона при взаимодействии с диметилсульфидом или трифенилфосфином.

Следующим этапом исследования стало изучение реакций хлорметил- и бромметилкетонов и алленовых производных метилмалеопимарата с фуллереном C₆₀. В данном разделе автор реализовал два синтетических подхода. Хлорметил- и бромметилкетоны были введены в реакцию [2+1]-циклоприсоединения к фуллерену. В результате была синтезирована и охарактеризована перспективная группа жирорастворимых метанофуллеренов. Другая группа производных дитерпеноидов, циклопентенофуллерены были успешно синтезированы по реакции [3+2]-циклоприсоединения алленоатов к фуллерену, катализированной трифенилфосфином. В работе **научная новизна**, несомненно, присутствует.

Обращает внимание грамотное и квалифицированное применение диссидентом современных инструментальных физических методов установления строения полученных соединений (ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, а также двумерной гомо- и гетероядерной корреляционной

спектроскопии $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ на прямых и дальних константах спин-спинового взаимодействия, масс-спектрометрии), описанных в третьей главе диссертации. Умелое использование современных методов идентификации и анализа структуры органических соединений, в частности, сложных структур с фуллереновым каркасом, обеспечивает достоверность полученных данных, высоко характеризует представленное исследование, а также высокую квалификацию диссертанта.

К результатам, характеризующим высокую практическую значимость представленной работы, следует отнести получение данных о биологической активности синтезированных соединений. В ряду полученных производных метил малеопимарата была изучена цитотоксичность в отношении опухолевых клеток человека. При этом внимание привлекают производное фенилгидразина и некоторые дитерпеновые 2,3-диеноаты, имея в виду значение IC_{50} на уровне микромолярных концентраций, селективность соединений и данные по клеточному циклу дитерпенового производного с остатком фенилгидразина (аппоптозиндуцируемая клеточная смерть). Предложенные диссертантом практические методики синтеза указанных перспективных соединений представляют все возможности их дальнейшего изучения в качестве противоопухолевых агентов.

Следует отметить также ранозаживляющую активность метанофуллерено-дитерпеноида, интересно, не сравнивалась ли активность этого агента с эффектом малеопимаровой кислоты и ее производных, например, соединения 5 (производное урацила).

Обнаруженная в ходе исследований способность производных фуллерена с дитерпеновым остовом более эффективно сенсибилизировать процесс окисления кислородом воздуха по сравнению с фуллереном открывает пути их возможного использования в качестве сенсибилизаторов и, возможно, перспективных антиоксидантов.

Представленная Р.Н. Маликовой работа является завершенным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень. Диссидентант провел широкое, оригинальное и плодотворное исследование, отличающееся цельностью, большим объемом информации и четкостью изложения. Работа хорошо и наглядно иллюстрирована, отличается квалифицированным обсуждением результатов эксперимента с привлечением необходимых литературных данных.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы. Все выводы диссертационной работы четко сформулированы и во всей полноте отражают содержание диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 11 научных статей в рекомендованных ВАК РФ журналах (Химия природных соединений – 5 статей, Журнал общей химии – 1 статья, Башкирский химический журнал – 1 статья, Lett. Org.Chem – 2 статьи, J. Indian Chem Soc. – 1 статья, Вестник Казанского технологического университета – 1 статья). Получен патент Российской Федерации. Результаты исследования доложены на 11 всероссийских и международных научных конференциях.

Поводов для принципиальной критики работы Р.Н. Маликовой не вызывает.

По содержанию диссертации и автореферата возникли следующие **вопросы и замечания:**

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.
4. Не совсем точно использовать в научной литературе некоторые крылатые выражения, предложенные автором: “цитотоксическая активность в отношении клеточных линий опухолевого происхождения” (стр.37), “прогрессия клеточного цикла” – стр. 70.
5. Литературные ссылки на статьи в Российских журналах целесообразно представлять на русском языке (ссылки 146 (стр. 148); 162 (стр.150)).

Указанные замечания не снижают общей высокой оценки работы и носят рекомендательный характер.

Диссертационная работа Маликовой Рауили Надировны «Синтез и химические трансформации имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» является завершенной 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.

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 02.00.03 – «Органическая химия», а именно: пункту 1 – «Установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений» и пункту 2 – «Направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами».

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.

Официальный оппонент

Шульц Эльвира Эдуардовна

доктор химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия),
профессор (специальность 02.00.03 - Органическая химия),
заведующая лабораторией медицинской химии Новосибирского института
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской
академии наук

Телефон: +7 (383) 330-85-33

Адрес электронной почты: schultz@nioch.nsc.ru

«20 » января 2020 г.

 Шульц Эльвира Эдуардовна

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.
Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО
РАН)

Адрес: 630090, Новосибирская обл., г. Новосибирск, пр. Академика
Лаврентьева, 9

Телефон: +7 (383) 330-85-33

Сайт: <http://web.nioch.nsc.ru>

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru

Подпись Шульц Э.Э. удостоверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

кандидат химических наук

 Бредихин Роман Андреевич

