

Председателю диссертационного совета

24.1.218.02 при УФИЦ РАН

д-ру хим. наук, проф. Хурсану С.Л.

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.02
по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени кандидата наук на базе Федерального государственного бюджетного
научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

от «03» октября 2022 года по ознакомлению с диссертационной работой
Беляевой Эвелины Рашитовны, представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия

Председатель комиссии – д-р хим. наук, доц. Парфенова Людмила Вячеславовна

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Валеев Фарид Абдуллович

д-р хим. наук, проф. Зорин Владимир Викторович

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.02, ознакомившись с диссертационной работой младшего научного сотрудника лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Беляевой Эвелины Рашитовны на тему «Превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Озонолитическое расщепление алкеновых субстратов – традиционный и эффективный способ функционализации двойных связей. Синтез альдегидов, кетонов,

спиртов, карбоновых кислот и их эфиров часто осуществляется с использованием реакции озонлиза и применением на стадии обработки первоначально образующихся пероксидов восстановителей (Me_2S , PPh_3 , NaBH_4 и др.) или окислителей (SeO_2 , H_2O_2 , соединения хрома и др.). С целью расширения синтетических возможностей озонолитического метода в последние годы в качестве восстановителей промежуточных пероксидных продуктов озонлиза активно применяются *N*-содержащие органические соединения, дающие возможность одnoreакторного получения *O*- и *N*-функционализированных соединений. Так, использование акцепторов пероксидного кислорода – пиридина или третичных аминов – позволяет в одну стадию получать *O*-содержащие соединения без применения дополнительных восстанавливающих реагентов. Производные гидразина и гидросиламина проявили себя как эффективные реагенты для одnoreакторного превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в гидразоны и оксимы, а также карбонильные и карбоксильные производные. В последнее время возрастает интерес к ацилгидразонам (гидразид-гидразонам) из-за их разнообразных биологических (антибактериальной, противовоспалительной, противогрибковой и других видов активности), а также комплексообразующих свойств. Поэтому, несомненно, актуальной и востребованной является разработка удобных и эффективных способов получения *N*-ацилгидразонов, их синтез и изучение биологической, в том числе, фармакологической активности.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад Беляевой Э.Р. состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении синтетических экспериментов, разработке методик синтеза новых соединений, выделении и очистке, идентификации структуры соединений физико-химическими методами анализа и интерпретации полученных результатов; формулировке основных научных выводов; представлении результатов работы на конференциях; подготовке материалов к публикации в научных журналах. Все данные и результаты, представленные в диссертационной работе, принадлежат автору и получены им лично.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность представленных результатов обеспечена высоким методическим уровнем проведения работы и основана на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с применением современного испытательного и аналитического оборудования, и статистической обработке полученных результатов. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H -, ^{13}C - ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии.

4. Научная новизна и практическая значимость

В работе **впервые** получены следующие результаты: гидразиды карбоновых (каприновой, циклогексановой, никотиновой, изоникотиновой, бензойной, *o*-оксибензойной и *n*-оксибензойной) кислот применены в качестве восстановителей пероксидных продуктов озонлиза алкенов; активность гидразидов карбоновых кислот в процессах восстановления пероксидов из нон-1-ена, (-)- α -пинена, (+)-3-карена и последующего нуклеофильного присоединения к промежуточным карбонильным производным определяется нуклеофильностью незамещенного атома азота реагентов и возрастает в ряду: *o*-гидроксibenзойная < *n*-гидроксibenзойная < бензойная < никотиновая < изоникотиновая < циклогексановая < каприновая; разработан однореакторный озонолитический метод получения ацилгидразонов из алкенов (нон-1-ена, (-)- α -пинена и (+)-3-карена) под действием гидразидов алифатических и ароматических карбоновых кислот.

Предложен эффективный вариант синтеза с количественными выходами мессагенина из бетулина и 3 β ,28-диацетокси-20-оксо-29-норлупана из диацетата бетулина низкотемпературным (-70 °C) озонлизом в этаноле с последующей обработкой пероксидов 15-кратным мольным избытком ледяной уксусной кислоты; в результате изучения озонолитических превращений *S*-(-)-лимонена, *R*-(-)-карвона и холестерина в хлористом метиле или метаноле в присутствии пиридина получены различные, в зависимости от природы растворителя, кислородсодержащие производные и предложены механизмы их образования. Один из них – бис-лактон – 2,8-диоксо-1-метилбицикло[3.3.0]октан-3,7-дион, является универсальным мономером в синтезе полиэфиров.

Разработан однореакторный озонолитический метод получения ацилгидразонов из алкенов под действием гидразидов карбоновых кислот.

Из более чем 30 впервые полученных *N*-ацилгидразонов на основе нон-1-ена, (-)- α -пинена и (+)-3-карена, бетулина, диацетата бетулина – 5 соединений проявили цитотоксическую активность в отношении условно-нормальных и опухолевых клеточных линий (эмбриональной почки человека Нек23, гепатоцеллюлярной карциномы человека НерG2, рака толстой кишки человека НТС-116, лейкемии ТНР-1, карциномы молочной железы МСF-7, острого Т-клеточного лейкоза Jurkat и нейробластомы человека SH-SY5Y) в интервале IC₅₀ от 11.38 до 88.45 мкМ *in vitro*.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные научные результаты диссертации изложены в 11 статьях в Российских и зарубежных журналах (из них 10 – в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, в том числе, 8 – в журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus).

Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней, выполнены.

Наиболее значимыми являются следующие работы (не более 5):

1. Ozonolytic transformations of (*R*)-(-)-carvone in the presence of pyridine / Myasoedova Y.V., Garifullina L.R., **Belyaeva E.R.**, Ishmuratov G.Y. // J. Chin. Chem. Soc. – 2022. – Vol. 69 (4). – P. 744-749.
2. Синтез производных изоникотиновой и салициловой кислот из (-)- α -пинена и (+)- Δ^3 -карена / Мясоедова Ю.В., **Нуриева (Беляева) Э.Р.**, Гарифуллина Л.Р., Ишмуратов Г.Ю. // Журнал общей химии. – 2020. – Т. 90. – № 11. – С. 1654–1660.
3. Первый синтез C20-ацилгидразонов из бетулина / Мясоедова Ю.В., Беляева Э.Р., Гарифуллина Л.Р., Просвирнина Д.А., Ишмуратов Г.Ю. // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58. – № 1. – С. 96–101.
4. Превращения пероксидных продуктов озонлиза (-)- α -пинена и (+)-3-карена под действием гидразида *n*-гидроксibenзойной кислоты / Мясоедова Ю.В., **Нуриева (Беляева) Э.Р.**, Гарифуллина Л.Р., Ишмуратов Г.Ю. // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 9. – С. 1471–1475.
5. Озонолиз холестерина в присутствии пиридина / Легостаева Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Нуриева (Беляева) Э.Р., Ишмуратова Н.М. // Вестник Башкирского университета. – 2018. – Т. 23, – № 4. – С. 1052-1055.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа соответствует отрасли науки «Химические науки» и паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам:

1. Выделение и очистка новых соединений;
2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования;
7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»;
8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

7. Ценность научных работ соискателя

Полученные в диссертационной работе новые результаты соответствуют фундаментальным направлениям развития современного органического синтеза.

Показано, что активность гидразидов карбоновых кислот в процессах озонлиза-восстановления пероксидных продуктов и последующей конденсации промежуточных карбонильных соединений определяется нуклеофильностью незамещенного атома азота реагента.

Приведены вероятные механизмы протекания реакции озонлиза-восстановления в зависимости от типа используемого растворителя.

Установлено, что окисление (*S*)-(-)-лимонена одним мольным эквивалентом озона приводит к селективному расщеплению *эндо*-циклической двойной связи с образованием ненасыщенных (*3S*)-4-метил-3-(3-оксобутил)пент-4-еналя или (*3S*)-4-метил-3-(3-оксобутил)пент-4-еновой кислоты в зависимости от природы используемого растворителя: CH_2Cl_2 или MeOH . Его исчерпывающий озонлиз как в CH_2Cl_2 , так и в MeOH в присутствии пиридина приводит к (*3S*)-3-ацетил-6-оксогептановой кислоте, причем в MeOH эта кислота образуется в смеси с её метиловым эфиром.

Показано, что исчерпывающий озонлиз *R*-(-)-карвона в CH_2Cl_2 в присутствии пиридина приводит к 3-ацетилпентадиовой кислоте, в MeOH образуется ее монометиловый эфир и продукт его циклизации *бис*-лактон – 2,8-диоксо-1-метилбицикло[3.3.0]октан-3,7-дион.

Озонлиз холестерина в CH_2Cl_2 в присутствии пиридина протекает с образованием смеси 1,2,4-триоксоланового производного и продукта его расщепления – 3 β -гидрокси-5-оксо-секохолестан-6-овой кислоты.

8. Научная зрелость соискателя

Беляева Эвелина Рашитовна в ходе выполнения диссертационной работы проявила себя дисциплинированным, ответственным и квалифицированным специалистом, способным ставить задачи исследования и эффективно их решать. На всех этапах работы над диссертацией Беляева Э.Р. показала высокий уровень теоретических знаний. Упорство, способность решать нестандартные задачи и анализировать полученную в ходе экспериментов информацию позволили ей выполнить большую, содержательную и сложную в методическом плане диссертационную работу. Беляева Э.Р. является компетентным специалистом, владеющим необходимыми навыками практической и научной деятельности, по своей квалификации заслуживающим степени кандидата химических наук.

9. Проверка диссертации на наличие заимствованного материала без ссылки на авторов

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в

соавторстве результаты, что говорит о соблюдении требований, установленных **пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней**. Итоговая оценка оригинальности работы в системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 69.80 %, включая корректное цитирование (21.03%) и самоцитирование (6.93%). Заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация Беляевой Эвелины Рашитовны «Превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п.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, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования. Текст диссертации, представленной в диссертационный совет 24.1.218.02, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации (www.ufaras.ru). Диссертация Беляевой Эвелины Рашитовны «Превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина» может быть принята диссертационным советом 24.1.218.02 к защите по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:

Волчо Константина Петровича – доктора химических наук, профессора РАН, главного научного сотрудника лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН); 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9; +7 (383) 330-88-70; сайт: <https://nioch.nsc.ru>; e-mail: volcho@nioch.nsc.ru; директор НИОХ СО РАН д-р ф.-мат. наук, профессор Багрянская Елена Григорьевна.

Султанову Римму Марсельевну – доктора химических наук, профессора кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ); 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел.:

+7 (347) 264-87-69; сайт: <https://rusoil.net/>; e-mail: rimmams@yandex.ru; ректор УГНТУ
канд. техн. наук Баулин Олег Александрович.

Рекомендовать ведущую организацию:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Коммунистическая, 24; тел.: +7 (8212) 24-53-78; сайт: <http://www.komisc.ru/>; e-mail: degteva@ib.komisc.ru; Директор ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, д-р биол. наук, член-корр. РАН Дёгтева Светлана Владимировна.

Председатель комиссии

д-р хим. наук, доц. Парфенова Людмила Вячеславовна



Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Валеев Фарид Абдуллович



д-р хим. наук, проф. Зорин Владимир Викторович



« 03 » октября 2022 г.

Заключение

о допустимости выявленного объема текстовых совпадений между текстом диссертации и источниками, авторство которых установлено, для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной (квалификационной) работы по диссертации Беляевой Эвелины Рашитовны, выполненной на тему: «Превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Экспертная комиссия в составе **председателя комиссии** – д-ра хим. наук, доц. Парфеновой Людмилы Вячеславовны, **членов комиссии** д-ра хим. наук, проф. Валеева Фарида Абдулловича, д-ра хим. наук, проф. Зорина Владимира Викторовича рассмотрела представленный для проведения экспертизы комплект документов в составе:

1. Полный текст диссертации в электронном виде.
2. Распечатка текста диссертации.
3. Автоматический отчет системы «Антиплагиат» о выявленных текстовых совпадениях с указанием ссылок на источники совпадающих фрагментов.

Отчет о выявленных текстовых совпадениях и о количественно оцененной степени близости каждого выявленного совпадения, проведенной в системе Антиплагиат (www.antiplagiat.ru) выявил 58.2 % текстовых совпадений (включая самоцитирование автора и цитирование научной литературы по тематике работы, оформленные по ГОСТ). Содержательная экспертиза текстовых совпадений с учетом ссылок на источники совпадающих фрагментов, детальной информации о совпадающих фрагментах показала, что выявленные совпадения представляют собой цитаты собственных материалов автора и корректное цитирование источников, с указанием ссылок на них.

Таким образом, на основании анализа информации о совпадающих фрагментах, их источниках и количества оцененной степени близости каждого выявленного совпадения комиссия постановила, что выявленный объем текстовых совпадений допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Беляевой Эвелины Рашитовны, выполненная на тему «Превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, может считаться оригинальной работой.

Приложение: Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации «Превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в присутствии гидразидов

карбоновых кислот и пиридина», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (система антиплагиат www.antiplagiat.ru).

Пояснения к автоматическому отчету:

1. Источники № 07, 08, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 28, 30, 33, 37, 41, 42, 47, 50, 52, 55, 56, 58, 62, 68, 74, 98, 101, 112 – ссылки на публикации автора диссертации, **включая публикации до смены фамилии (девичья – Нуриева)** за время выполнения диссертации.
2. Источник № 01, 43, 64, 100, 120, 142 – является ссылками на научную литературу по тематике работы, оформленные по ГОСТ.
3. Источники № 03, 04, 05, 09, 10, 15, 20, 23, 26, 27, 29, 42, 45, 54, 86, 95, 111, 146 – содержат общепринятые аббревиатуры и расшифровки, часто употребляемые фразы и словосочетания, не являющиеся предметом авторской работы.

Председатель комиссии – д-р хим. наук, доц. Парфенова Людмила Вячеславовна

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Валеев Фарид Абдуллоевич

д-р хим. наук, проф. Зорин Владимир Викторович

Председатель диссертационного совета 24.1.218.02

д-р хим. наук, проф. Хурсан С.Л.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02

канд. хим. наук Цыпышева И.П.

«03» октября 2022 г.