



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр
«Коми научный центр Уральского отделения
Российской академии наук»
(ФИЦ Коми НЦ УрО РАН)

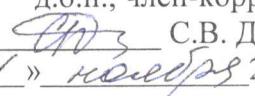
РОССИЯСА НАУКА ДА ВЫЛЫС ВЕЛЁДЧАН
МИНИСТЕРСТВО

«Россияса наукаяс академиялён
Урал юёнсса Коми наука шёрин»
туялан удж нүйдьес федеральной шёрин
Федеральной канму
сёймкуд наука учреждение
(ТФШ РНА УрЮ Коми НШ)



УТВЕРЖДАЮ

Директор ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
д.б.н., член-корр. РАН

 С.В. Дёгтева
«14» ноябрь 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

БЕЛЯЕВОЙ ЭВЕЛИНЫ РАШИТОВНЫ

«Превращения пероксидных продуктов озонолиза алканов в присутствии

гидразидов карбоновых кислот и пиридина»,

представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук

по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Представленная диссертационная работа Беляевой Эвелины Рашитовны посвящена разработке однореакторных озонолитических методов превращения нон-1-ена и природных терпенов в *O*- и *N*-функционализированные соединения с использованием гидразидов карбоновых кислот и пиридина. Актуальность исследования, проведенного соискателем, можно связать с проблемами доступности сырья для промышленного органического синтеза. Как правило, стартовыми соединениями для получения гетерофункциональных соединений являются углеводороды. В связи с этим разработка новых оптимальных методов их химической трансформации, в том числе алканов, весьма значимая практическая задача. Безусловно, важным аспектом данного исследования является прямой (одностадийный) выход на азотсодержащие производные природных терпеноидов с потенциальными фармакологическими свойствами.

Научная новизна диссертации заключается в изучении особенностей взаимодействия пероксидных продуктов озонолиза моно- и тризамещенных алканов (нон-1-ена, (−)- α -пинена и (+)-3-карена) с гидразидами карбоновых кислот (каприновой, циклогексановой, никотиновой, изоникотиновой, бензойной, *o*-оксибензойной и *n*-оксибензойной) в MeOH, TGF и CH₂Cl₂; в результате разработан однореакторный озонолитический метод получения ацилгидразонов из алканов (нон-1-ена, (−)- α -пинена и (+)-3-карена) под действием гидразидов алифатических и ароматических карбоновых кислот. Диссидентом разработан эффективный вариант синтеза с количественными выходами мессагенина из бетулина и 3 β ,28-диацетокси-20-оксо-29-норлупана из диацетата бетулина, предложены механизмы образования кислородсодержащих производных *S*-(−)-лимонена, *R*-(−)-карвона и холестерина в зависимости от природы

растворителя (МeOH и CH₂Cl₂) в присутствии пиридина в результате озонолитических превращений.

Оценка содержания диссертации.

Рецензируемая работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка использованных источников, приложений. Диссертация изложена на 149 страницах, содержит 9 рисунков, 55 схем и 6 таблиц, включает два приложения, имеющих справочный характер.

Представленный автором список библиографических источников включает 215 наименований; перечень литературы содержит 52 источника за период 2017–2021 гг. В диссертации процитировано 8 работ соискателя.

В литературном обзоре (Глава 1) представлены примеры синтеза и биологической активности N-ацилгидразонов, которые являются целевыми продуктами исследуемых диссертантом озонолитических методов синтеза. Литературный обзор включает цитирование 114 литературных источников, из них 21 ссылка за пятилетний период 2017–2021 гг.

Глава 2 (Обсуждение результатов) отражает результаты собственных исследований автора. В рамках диссертационной работы синтезировано более 30 новых соединений, для которых выполнено исследование структуры и фармакологических свойств.

Глава 3 (Экспериментальная часть) включает методики синтеза, физико-химические константы и спектральные характеристики новых соединений, полученных с использованием комплекс актуальных методов анализа (масс-спектрометрия, спектроскопия ЯМР на ядрах ¹H и ¹³C, элементный анализ, поляриметрия).

Выводы полностью соответствуют задачам диссертационной работы, которая представляет собой законченное экспериментальное исследование.

Результаты диссертационного исследования Э.Р. Беляевой опубликованы в российских и зарубежных научных изданиях (11 статей), в том числе рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в базах данных РИНЦ и Scopus. Результаты, полученные в рамках диссертационного исследования, апробированы на научных конференциях различных уровней (ссылки на тезисы докладов в диссертации и автореферате отсутствуют). Представленные в работе статьи соискателя в полной мере отражают содержание представленной к защите диссертации.

Автореферат, как по своей структуре, так и по сути изложения материала соответствует обсуждению основных результатов, описанных в диссертации.

Результаты диссертационной работы Э.Р. Беляевой могут быть использованы в практике Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Института органической химии им. Н.Д. Зелинского, Нижегородского государственного технического университета им. Р.Е. Алексеева, Санкт-Петербургского государственного университета (Институт химии), Казанского

(Приволжского) федерального университета (Химический институт им. А.М. Бутлерова), Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН и других научно-исследовательских учреждений и вузов, реализующих исследования в области органической химии.

При чтении рукописи появились следующие **вопросы и замечания**:

1. Для установления более четких закономерностей реакций восстановительного озонолиза следовало бы существенно расширить перечень модельных алканов. Автор отрабатывает методику только на одном соединении – нон-1-ене, имеющем концевую двойную связь. Монотерпены (–)- α -пинен и (+)-3-карен в силу специфики их бициклического строения не являются подходящими модельными субстратами. Такой подход очень ограничивает сделанные выводы.
2. Разнообразие реагентов – гидразидов карбоновых кислот, точнее их выбор, только усложняет анализ полученных результатов. Не можем согласиться с выводом докторанта по реакционной способности гидразидов, основанным на предложенном ряде их нуклеофильности. Во-первых, неясно на каком основании определен такой ряд увеличения нуклеофильности первичной аминогруппы гидразидов кислот (стр. 6, 51): *o*-гидроксибензойная < *n*-гидроксибензойная < бензойная < никотиновая < изоникотиновая < циклогексановая < каприновая. Во-вторых, следует отметить, что нуклеофильность зависит от многих факторов, в том числе от природы растворителя.
3. Использование природных терпеноидов в качестве исходных субстратов для синтеза новых азотсодержащих производных – важная самостоятельная задача, поставленная в докторской диссертации. С точки зрения биологической активности существенными являются стереохимические характеристики всех соединений. Однако этому вопросу в докторской диссертации уделено мало внимания. Обсуждая конфигурацию C=N связи в ацилгидразонах **14–20**, автор ограничивается фразой (стр. 52) «*Соединения 14–20 исключительно в виде (E)-изомеров, что подтверждено данными химических сдвигов метильных групп CH₃-C=N в спектрах ЯМР ¹³C, находящихся в сильном поле*». Во-первых, о какой метильной группе в соединениях **14–20** шла речь? Во-вторых, следовало дать литературную ссылку, если не проводится обсуждение альтернативных вариантов. Очевидно, эта фраза скопирована со стр. 56 и 66, где она уместна для соединений **29–40** и **51–64**, но с дополнительными рассуждениями и литературными данными. Дизамещенные четырех- и трехчленные циклы (соединения **29–40**, стр. 54) могут существовать в виде *цис*- или *транс*-изомеров, однако автор дает изображение только *цис*-формы, не подтверждая это ни теоретически, ни практически. Не обсуждается судьба хирального центра в продуктах окислительного раскрытия циклогексенового кольца (–)-лимонена и (–)-карвона (соединения **68, 69, 71, 72, 74, 76**). Не исключена возможность обращения конфигурации или рацемизации. В

экспериментальной части данные по оптической активности приведены не для всех хиральных соединений, например, отсутствуют сведения для веществ **68**, **72**, **76** и др.

4. Результаты восстановительного озонолиза ($-$)- α -пинена и ($+$)-3-карена в присутствии гидразидов карбоновых кислот сведены к перечислению количественных результатов, представленных в табл. 2.2. При этом теоретические объяснения выявленных особенностей, сделанные на основе предложенного механизма реакции, не представлены. Этот же результат очень расплывчато звучит и в выводах. Вопрос об оптимальных условиях селективного получения ацилгидразонов из алkenов различной степени замещения остался открытym, хотя эта часть работы (раздел 2.1) является пионерской, поэтому на диссертанта возлагалось много ответственности.
5. Безусловно, важной частью диссертационной работы является информация о биологической активности ряда полученных соединений. Однако, по нашему мнению, эти исследования носят случайный характер. Например, в разделе 2.1.3 приводится информация о противоопухолевой активности диацилгидразонов **32-34** и **38-40**, полученных на основе ($-$)- α -пинена и ($+$)-3-карена. При этом автором представлены данные компьютерного скрининга их противотуберкулезной активности. Эти два подхода (*in vitro*, *in silico*) для выявления определенной биологической активности должны дополнять друг друга.
6. При обсуждении результатов оценки противоопухолевой активности производных **51-64** следовало отдельно прокомментировать цитотоксичность как по отношению к опухолевым клеткам, так и по отношению к клеткам эмбриональной почки человека Hek293, поскольку информация о токсичности по отношению к нормальным клеткам человека важна для любого фармпрепарата.
7. Автором получены интересные, но в тоже время спорные результаты исследования озонолитических превращений ($-$)-лимонена, ($-$)-карвона и холестерина (раздел 2.2) в присутствии пиридина, однако сравнение с литературными данными в работе отсутствует. Например, для лимонена отмечена преимущественная активность эндо-циклической двойной связи с образованием ненасыщенных кетоальдегида **68** или кетокислоты **69** в зависимости от используемого растворителя (схема 2.9). Считаем, что фраза «*тризамещенная двойная связь наиболее электрононасыщенная*» (стр. 69) не объясняет региоселективность, так как важны стерические факторы, влияющие на стабильность озонидов. Объясняя результат озонолиза в метаноле (схема 2.9) диссертант пишет «*в метаноле действие пиридина сводится к роли катализатора изомеризации озонида **70** до кетокислоты **69***». Очевидно, что образующийся в ходе реакции альдегид окисляется до соответствующей кислоты, а этерификация ее в метаноле приводит к образованию соответствующего эфира, поэтому использование в данном случае терминов «*катализ*» и

«изомеризация» является некорректным. Тем не менее этот аргумент диссертант правильно использует далее для превращения такого же типа (схема 2.11).

8. Обсуждая механизм озонолитического расщепления (–)-карвона (схема 2.6), логичней предположить образование вместо ангидридов **81** и **83** 1,2-дикетонов, которые легко подвергаются окислительному расщеплению с образованием соответствующей кислоты.
9. Обсуждая данные по озонолизу холестерина (раздел 2.2.3), диссертант ссылается на работы [207-209], однако не проводит сопоставления своих результатов с ранее полученными. Образование озонида **84** не стоило возводить в ранг особого продукта реакции и тем более выносить этот результат в вывод (п. 6), поскольку озониды – промежуточные соединения с различной устойчивостью – образуются во всех вышеописанных случаях реакции озонолиза.
10. В работе много технических ошибок и неточностей: напутана нумерация соединений в главах 2 и 3, данные экспериментальной части не совпадают с обсуждением результатов (например, см. диссертацию стр. 50, 54, 65, таблицы 2.1, 2.2, 2.5); номера CAS, приведенные для (–)- α -пинена и (+)-3-карена, соответствуют рацематам, а не индивидуальным энантиомерам и т.п.
11. В перечне статей диссертанта, представленном в автореферате, неправильно приведены страницы (№№ 8, 9, 10) и год публикации (№ 5), нарушен порядок упоминания авторов в работе № 5. Не все публикации автора включены в список литературы в тексте диссертационной работе (№№ 1, 7, 10).
12. Приведенные в таблице 2.6 данные по цитотоксичности соединений **54–57** и **61–64** *in vitro* не соответствуют данным, представленным в **приложении А**. Допускаем, что в протоколе исследований нумерация соединений не совпадает с нумерацией из текста диссертации, тем не менее это обстоятельство следовало отметить.

Заключение.

Диссертация Беляевой Эвелины Рашитовны «Превращения пероксидных продуктов озонолиза алkenов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина» соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (п. 3 – развитие рациональных путей синтеза сложных молекул) представляет собой научно-квалификационную работу, которая вносит свой вклад в решение важных задач в области органической химии, а именно в разработку *O*- и *N*-функционализированных соединений, перспективных для дальнейших синтетических превращений и получения фармацевтических субстанций. По совокупности изученных материалов соискателя, а также с учетом наличия и содержания его публикаций, представляется возможным сделать вывод, что рассмотренная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям, изложенным в пп.

9–14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Беляева Эвелина Рашитовна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на объединенном семинаре по органической химии Института химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» «14» ноября 2022 г. (протокол № 13 от «14» ноября 2022 г., присутствовали 29 чел. категории научный персонал).

Чукичева Ирина Юрьевна, доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцент (специальность 02.00.03 – Органическая химия), главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Email: chukichevaiy@mail.ru; тел.: 8 (8212) 218477.

Я, Чукичева Ирина Юрьевна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

14 ноября 2022 г.

Залевская Ольга Александровна, кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцент (специальность 02.00.03 – Органическая химия), ведущий научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Email: zalevskaaya@rambler.ru; тел.: 8 (8212) 218477.

Я, Залевская Ольга Александровна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

14 ноября 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук».

167982, Республика Коми, ГСП-2, Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 24.

Тел.: 8 (8212) 245378

E-mail: info@frc.komisc.ru

<http://www.komisc.ru>

Подписи

И.Ю. Чукичевой, О.А. Залевской заверяю:
доктор химических наук, старший научный
сотрудник (специальность 02.00.03 – органическая
химия), директор Института химии ФИЦ Коми НЦ
УрО РАН, заведующая лабораторией медицинской
химии.

14 ноября 2022 г.



Рубцова Светлана Альбертовна