

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Беляевой Э.Р.

### «ПРЕВРАЩЕНИЯ ПЕРОКСИДНЫХ ПРОДУКТОВ ОЗОНОЛИЗА АЛКЕНОВ В ПРИСУТСТВИИ ГИДРАЗИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ПИРИДИНА»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности: 1.4.3 – «Органическая химия»

Диссертационное исследование, выполненное Беляевой Э.Р., посвящено разработке одnoreакторных озонолитических методов превращения нон-1-ена и природных терпенов в *O*- и *N*-функционализированные соединения с использованием гидразидов карбоновых кислот и пиридина. В соответствии с целью работы были поставлены задачи: 1) выявление закономерностей превращений пероксидных продуктов озонлиза нон-1-ена и природных терпенов ((-)- $\alpha$ -пинена, (+)-3-карена, бетулина и его диацетата) под действием гидразидов алифатических и ароматических кислот в различных растворителях и разработка одnoreакторного озонолитического метода получения ацилгидразонов; 2) определение особенностей озонолитических превращений некоторых природных терпенов в дихлорметане и метаноле в присутствии пиридина; 3) оценка фармакологической активности синтезированных *N*-ацилгидразонов *in vitro*.

К числу наиболее важных научных достижений автора относятся следующие моменты. 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 эндциклической двойной связи с образованием ненасыщенных (3*S*)-4-метил-3-(3-оксобутил)пент-4-енала или (3*S*)-4-метил-3-(3-оксобутил)пент-4-еновой кислоты в зависимости от природы используемого растворителя. Его исчерпывающий озонлиз как в дихлорметане, так и в метаноле в присутствии пиридина приводит к (3*S*)-3-ацетил-6-оксогептановой кислоте, причем в метаноле эта кислота образуется в смеси с её метиловым эфиром. Показано, что исчерпывающий озонлиз (*R*)-(-)-карвона в дихлорметане в присутствии пиридина приводит к 3-ацетилпентадионовой кислоте, в метаноле 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 дихлорметане в присутствии пиридина протекает с образованием смеси 1,2,4-триоксоланового производного и продукта его расщепления – 3 $\beta$ -гидрокси-5-оксо-секохолестан-6-овой кислоты.

Разработан однореакторный озонолитический метод получения ацилгидразонов из алкенов под действием гидразидов карбоновых кислот. Из более 30 впервые полученных N-ацилгидразонов на основе нон-1-ена, (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-3-карена, бетулина, диацетата бетулина 5 проявили цитотоксическую активность в отношении условно-нормальных и опухолевых клеточных линий в интервале  $IC_{50}$  от 11.38 до 88.45 мкМ *in vitro*. Также разработан эффективный вариант синтеза с количественными выходами мессагенина из бетулина и 3 $\beta$ ,28-диацетокси-20-оксо-29-норлупана из диацетата бетулина низкотемпературным озонлизом в этаноле с последующей обработкой пероксидов 15-кратным мольным избытком ледяной уксусной кислоты.

В целом, диссертационная работа Беляевой Э.Р. представляет собой серьезное научное исследование, выполненное на высоком профессиональном уровне. Полученные автором результаты данной работы представляют теоретический и практический интерес. Выводы по диссертационной работе естественно вытекают из экспериментального материала автора и соответствуют поставленным задачам. Работа достаточно полно опубликована (10 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 15 сообщений в виде тезисов докладов на российских и международных конференциях).

По тексту автореферата имеется несколько замечаний:

1. Результаты эксперимента в Таблице 1 с гидразидом **2** в тетрагидрофуране и дихлорметане противоположны результатам, представленным в диссертации.

2. Механизм, представленный на схемах 2 и 4, вызывает сомнение. На схемах представлено образование сильных окислителей – перекиси водорода из первичного продукта озонлиза, а также нитрозооксида **22**, в присутствии восстановителя в системе – гидразида и на фоне образования формальдегида, альдегида **20** и кетоальдегида **43**. В то же время образование муравьиной кислоты при распаде озонида **19** даже не рассматривается.

3. Также вызывает настороженность фраза «активность гидразидов карбоновых кислот в процессах восстановления пероксидов из нон-1-ена и последующего нуклеофильного присоединения к промежуточным карбонильным производным определяется нуклеофильностью незамещенного атома азота реагентов и возрастает в ряду...». Нуклеофильность и восстановительная способность представляются различными понятиями. Почему этот ряд активности гидразидов, определяемый «нуклеофильностью незамещенного атома азота», различен для схем 2 и 7.

4. На схеме 6 представлена неверная нумерация соединений.

5. В выводах следовало бы писать полное название растворителей, а не EtOH, MeOH, Py.



В целом, все изложенное дает основание заключить, что диссертация Беляевой Эвелины Рашитовны «ПРЕВРАЩЕНИЯ ПЕРОКСИДНЫХ ПРОДУКТОВ ОЗОНОЛИЗА АЛКЕНОВ В ПРИСУТСТВИИ ГИДРАЗИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ПИРИДИНА» представляет собой целостную и логично выстроенную научно-квалификационную работу, полностью соответствующую критериям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), и отвечающую требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия».

Лаев Сергей Сергеевич

кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия)

н.с. Лаборатории физиологически активных веществ

телефон: +7 (383) 330-88-70

*e-mail: sergey@nioch.nsc.ru*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Новосибирский институт органической химии

им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9

Я, Лаев Сергей Сергеевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

Подпись: 

20.10.2022

Подпись к.х.н. Лаева Сергея Сергеевича заверяю:

Учёный секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



Бредихин Роман Андреевич

*20.10.2022*