

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Беляевой Эвелины Рашитовны

«Превращения пероксидных продуктов озонолиза алkenов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по

специальности 1.4.3. Органическая химия

Превращение пероксидных продуктов озонолиза олефинов в карбонильные соединения (альдегиды, кетоны) широко используется в препаративном органическом синтезе. Наиболее часто применяемыми традиционными восстановителями являются диметилсульфид, трифенилfosфин, тиомочевина, бисульфит натрия, порошок цинка, тиосульфат натрия, соли низших металлов и иодиды щелочных металлов. С расширением синтетических возможностей озонолитического метода в последние годы в качестве восстановителей промежуточных пероксидных продуктов озонолиза применяются N-содержащие органические соединения (пиридин, третичные амины, производные гидроксиламина, гидразина и другие), которые дают возможность селективно получать функционально замещённые O- и N-содержащие соединения, в том числе обладающие различной биологической активностью.

В связи с этим разработка удобных и эффективных способов получения N-ацилгидразонов, их синтез и изучение биологической, в том числе, фармакологической активности является, несомненно, *актуальной* задачей и определяет *цель диссертационной работы*.

В ходе выполнения работы диссертантом были решены следующие задачи:

1. Изучение закономерностей превращений пероксидных продуктов озонолиза нон-1-ена и природных терпенов ((*-*)- α -пинена, (+)-3-карена, бетулина и его диацетата) под действием гидразидов алифатических (каприновой, циклогексановой) и ароматических (бензойной, о- и п-гидроксибензойных, изоникотиновой и никотиновой) кислот в MeOH и аprotонных (TГФ и CH₂C₂) растворителях и разработка однореакторного озонолитического метода получения ацилгидразонов.
2. Определение особенностей озонолитических превращений природных терпенов ((S)-(*-*)-лимонена, (R)-(*-*)-карвона и холестерина) в CH₂Cl₂ и MeOH в присутствии пиридина.
3. Оценка фармакологической активности синтезированных N-ацилгидразонов *in silico* и *in vitro*.

Работа Беляевой Э. Р., несомненно, обладает *научной новизной*. Диссертантом впервые были применены в качестве восстановителей пероксидных продуктов озонолиза алkenов

гидразиды карбоновых кислот (каприновой, циклогексановой, никотиновой, изоникотиновой, бензойной, о-оксибензойной и п-оксибензойной). Разработан однореакторный озонолитический метод получения ацилгидразонов из нон-1-ена, (-)- α -пинена и (+)-3-карена под действием гидразидов алифатических и ароматических карбоновых кислот. На основе низкотемпературного озонолиза бетулина и его диацетата в этаноле с последующей обработкой пероксидов 15-кратным избытком ледяной уксусной кислоты предложен эффективный метод синтеза мессагенина и 3 β ,28-диацетокси-20-оксо-29-норлупана из диацетата бетулина. Кроме того, в результате изучения озонолитических превращений S-(-)-лимонена, R-(-)-

карвона и холестерина в протонном или апротонном растворителях в присутствии пиридина получены различные кислородсодержащие производные, предложены механизмы их образования.

Практическая значимость работы заключается в разработке однореакторного озонолитического метода получения ацилгидразонов из алkenов под действием гидразидов карбоновых кислот. Из числа впервые полученных N-ацилгидразонов на основе нон-1-ена, (-)- α -пинена и (+)-3-карена, бетулина, диацетата бетулина определены соединения–лидеры, проявившие цитотоксическую активность в отношении условно-normalных и опухолевых клеточных линий (эмбриональной почки человека Hek23, гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, рака толстой кишки человека HTc-116, лейкемии THP-1, карциномы молочной железы MCF-7, острого Т-клеточного лейкоза Jurkat и нейробластомы человека SH-SY5Y) в интервале IC50 от 11.38 до 88.45 мкМ *in vitro*.

Основное содержание работы изложено в 10 статьях в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ и 15 тезисах докладов, представленных на российских и международных конференциях; получено 3 патента РФ на изобретения.

Диссертационная работа оформлена в классическом стиле и содержит все необходимые разделы. Общий объем диссертации составляет 149 машинописных страниц, список используемой литературы содержит 215 литературных источников.

Во введении сформулированы такие обязательные для любой диссертационной работы моменты, как актуальность, научная новизна и практическая значимость исследований, цель и задачи работы, обсуждается степень разработанности темы, методология и методы исследования, и личный вклад соискателя

Первая глава построена традиционно и представляет собой литературный обзор на

тему «Синтез и биологическая активность N-ацилгидразонов» в котором проводится анализ литературных данных по традиционным методам их получения, показаны его ограничения. Подробно описаны синтезы N-ацилгидразонов, обладающих противотуберкулезной, антибактериальной, противомикробной, противовирусной, противовоспалительной, противоопухолевой, пестицидной активностью. Список цитируемой литературы включает 215 источников и содержит ссылки на зарубежные и отечественные публикации в ведущих рецензируемых журналах по тематике диссертационной работы за последние 20 лет. В целом, обзор написан на хорошем научном языке, логичен и последователен, видно, что Эвелина Рашитовна уделила анализу современного состояния значительное время.

Вторая глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов и является логическим продолжением литературного обзора. Она полностью отражает весь ход работы и выводы по диссертации. Представленные данные разделены на два раздела.

Первый раздел второй главы посвящен изучению превращения пероксидных продуктов озонолиза нон-1-ена, (-)- α -пинена и (+)-3-карена, бетулина, диацетата бетулина под действием гидразидов карбоновых кислот и изучению биологической активности полученных соединений *in silico* и *in vitro*. Среди значимых результатов, полученных автором, следует отметить однореакторные озонолитические методы превращения природных терпенов в O- и N-функционализированные соединения с использованием гидразидов карбоновых кислот и пиридина, предложенные вероятные механизмы их образования; выявление закономерности взаимодействия пероксидных продуктов озонолиза нон-1-ена, (-)- α -пинена и (+)-3-карена с гидразидами ряда алифатических и ароматических карбоновых кислот протонных и апротонных растворителях, а также получение мессагенина и его диацетата и не описанных N-ацилгидразонов на их основе. Во втором разделе второй главы приведены результаты исследования озонолитического поведения ряда терпеновых алkenов ((S)-(-)-лимонена, (R)-(-)-карвона и холестерина) в присутствии пиридина в апротонном и протонном растворителях, продемонстрирована решающая роль пиридина в этих превращениях.

Глава третья – экспериментальная часть. Здесь представлены методики всех полученных соединений. Приведены данные по установлению их структуры различными физико-химическими методами анализа. Следует отметить, что работа Беляевой Э. Р. проведена на высоком экспериментальном уровне. Вызывает уважение совокупность экспериментальных методов, использованных соискателем – спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , спектроскопия, масс-спектрометрия, а также проведение QSAR-анализа для установления зависимости структура-активность.

Достоверность полученных результатов, обоснованность основных выводов и положений работы сомнений не вызывают.

Каких-либо принципиальных недостатков в диссертационной работе не обнаружено. Вместе с тем, имеется ряд замечаний и вопросов.

1. Проводился ли встречный синтез получения, соответствующего N-ацилгидразона исходя из нонилового альдегида и гидразида карбоновой кислоты (например, каприловой)?
2. Почему не изучались превращения пероксидных продуктов озонолиза (S)-(-)-лимонена, (R)-(-)-карвона и холестерина под действием гидразидов карбоновых кислот?
3. Ошибка в нумерации в схеме 6 автореферата (стр. 14) привела к несовпадению нумерации соединений в диссертации и автореферате, что вызывает определенные неудобства.
4. Допущены некорректные выражения «...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...» (стр.9,10 автореферата).

Замечания и вопросы не снижают общей, безусловно, положительной оценки диссертации. Автореферат и опубликованные материалы полно отражают содержание работы.

Заключение

В диссертационной работе Беляевой Эвелины Рашитовны «Превращения пероксидных продуктов озонолиза алkenов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина» решена важная задача в области органической химии, а именно применение новых восстановительных агентов пероксидных продуктов озонолиза алkenов (гидразидов карбоновых кислот и пиридина) с целью синтеза биологически активных N-ацилгидразонов; определена перспективность их использования. Представленная работа по своей актуальности тематики, научной новизне, значению для науки и практики, объему и уровню соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор Беляева Эвелина Рашитовна, заслуживает

присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.
Органическая химия.

Оппонент Султанова Римма Марсельевна
д-р хим. наук, (02.00.03 – Органическая химия), профессор по специальности
«Органическая химия», профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (ФГБОУ
ВО УГНТУ)
E-mail: rimmams@yandex.ru,
тел.: 8 (347) 243-16-32


«10» ноябрь 2022 г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования Уфимский государственный нефтяной технический университет (УГНТУ)
Адрес организации: Российская Федерация, 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул.
Космонавтов, 1
E-mail: info@rusoil.net;
тел.: +7 (347) 242-03-70.
Сайт организации: <https://rusoil.net>

Подпись Султановой Риммы Марсельевны

ЗАВЕРЯЮ,

проректор по научной и инновационной работе УГНТУ



/ Р. У. Рабаев
«10» ноябрь 2022