

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Беляевой Эвелины Рашитовны

«Превращения пероксидных продуктов озonoлиза алкенов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия

Природные соединения находят широкое применение в синтезе разнообразных биологически активных веществ, в том числе, лекарственных средств. Важным, хотя и несколько недооцененным на настоящий момент методом функционализации алкенов, в том числе и терпенового ряда, является озonoлиз. В зависимости от условий проведения озonoлиза и метода разложения образующихся озонидов на основе терпеноидов возможно получать в одну стадию уникальные по строению хиральные соединения, содержащие различные функциональные группы. Целью диссертационной работы является заполнение имеющихся лакун в обработке реакционных смесей после озonoлиза различных типов терпеноидов с использованием в качестве реагентов гидразидов карбоновых кислот и пиридина. Реализация таких подходов позволяет расширить синтетические возможности применения озonoлиза терпенов и терпеноидов для получения новых потенциально биологически активных соединений, что делает представленную работу важной и актуальной.

Рецензируемая диссертация построена традиционным способом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, библиографии и двух приложений. Работа изложена на 149 страницах машинописного текста, содержит 6 таблиц, 55 схемы и 9 рисунков. Список литературы включает 215 наименований.

В литературном обзоре приведены краткое описание методов синтеза *N*-ацилгидразонов и данные о биологической активности соединений, содержащих *N*-ацилгидразоновые фрагменты. Приведенные данные подтверждают важность разработки новых подходов к синтезу этого типа соединений.

Глава «Обсуждение результатов» разбита на два основных раздела. В первом разделе приведены полученные автором результаты по изучению превращений пероксидных продуктов озonoлиза модельного соединения нон-1-ена и монотерпенов (–)- α -пинена и (+)-3-карена в присутствии гидразидов алифатических и ароматических кислот. Впервые показано, что в зависимости от строения субстрата, гидразида и используемого растворителя можно получать в качестве основных продуктов соответствующие диацилгидразоны, кетокислоты или метиловые эфиры кетокислот. В случаях использования в качестве субстратов бетулина

и диацетата бетулина образования гидразонов при обработке продуктов озонлиза гидразидами не наблюдалось. Целевые ацилгидразоны были получены взаимодействием кетонов, синтезированных с высоким выходом озонлизом бетулина и диацетата бетулина по разработанной автором оригинальной методике, с соответствующими гидразидами. Диацилгидразон, полученный из (-)- α -пинена и гидразида салициловой кислоты, и ацилгидразон, синтезированный из диацетата бетулина и гидразида *para*-гидроксибензойной кислоты, проявили заметную цитотоксичность по отношению к линии клеток лейкемии ТНР-1 и рака толстой кишки человека НТС-116, соответственно, при несколько меньшей токсичности по отношению к условно нормальной линии клеток Нек293, что подтверждает перспективность исследований в выбранном направлении. Во втором разделе описаны ранее не изученные озонолитические превращения (-)-лимонена, (-)-карвона и холестерина в присутствии пиридина. В результате проведенных исследований разработаны синтетические методы селективного синтеза ряда продуктов озонлиза.

В экспериментальной части приводятся данные, необходимые для анализа полученных автором результатов и проверки их достоверности. Высокая достоверность полученных результатов и выводов обоснована и применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, включая спектроскопию ЯМР с использованием различных методик, масс-спектрометрию и элементный анализ.

В приложениях приведен отчет об изучении цитотоксической активности *N*-ацилгидразонов *in vitro* по отношению к клеточным линиям опухолевого происхождения и данные QSAR-анализа в онлайн версии экспертной системы "ОСНЕМ".

Можно заключить, что Эвелина Рашитовна проделала большой объем экспериментальной работы и успешно решила все поставленные задачи.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 10 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 8 входящих в международные базы цитирования Web of Science и Scopus, и в тезисах 15 докладов на конференциях. Приведенный список публикаций свидетельствует о высокой оценке химическим сообществом работ автора и широкой апробации работы.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора, можно констатировать, что поставленные задачи полностью решены, цель работы достигнута. Представленные в работе научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными. Публикации полностью отражают содержание диссертации. Диссертация хорошо написана и практически не содержит опечаток. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

При прочтении диссертации и автореферата у меня возникли следующие вопросы и замечания:

1. Выбор тематики литературного обзора представляется не слишком удачным. Для подтверждения перспективности поиска новых биологически активных соединений среди производных *N*-ацилгидразонов вполне можно было бы ограничиться одним абзацем с соответствующими ссылками, а далее имело бы смысл привести литературную справку об имеющихся литературных данных по озонолizu использованных в работе субстратов, что позволило бы более аргументировано и наглядно обсуждать и научную новизну, и практическую значимость работы. Кроме того, и так не очень высокую полезность литературного обзора снижает вольное обращение автора с концентрациями и дозами, которые в ряде случаев вообще не приведены.
2. На схеме 1.19 литературного обзора в нижней строке не указан второй реагент и, очевидно, пропущен один атом азота в продукте.
3. Было бы удобнее, если бы соединения в обсуждении результатов нумеровались по мере упоминания, а не в «разброску», как это сделано автором. Из-за того, что нумерация в литературном обзоре и основной части независимая и не сквозная, некоторые соединения, например, гидразиды карбоновых кислот, имеют по два номера.
4. В работе стоило привести сравнение новых разработанных подходов с ранее известными методиками, везде, где это возможно.
5. Интересно, почему при озоноллизе альфа-пинена и 3-карена в присутствии ацилгидразидов не происходило образования гидразонов соответствующих кетокрбоновых кислот или эфиров кислот?
6. В таблицах 2.4 и 2.6, в которых приведены данные о цитотоксичности, указаны значения *p*, отражающие статистически значимые различия, но не объяснено, какие группы сопоставлялись. Если речь идет о сравнении цитотоксичности соединений в отношении раковых и условно нормальных линий клеток, это стоило обсудить.
7. И в общей, и в экспериментальной части бетулин и его производные приведены без указания стереохимии.
8. В экспериментальной части не приведены данные прибора, который использовался для проведения элементного анализа.

Видно, что все приведенные выше замечания носят технический или дискуссионный характер и не затрагивают существа работы. В целом, диссертация Беляевой Эвелины Рашитовны представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, вносящую существенный вклад в химию природных соединений. Высокая перспективность этого направления подтверждается обнаруженной у ряда синтезированных автором веществ

противоопухолевой активности. Работа полностью соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений и 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Заключение

В работе Беляевой Эвелины Рашитовны «Превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина» решены важные задачи в области органической химии, а именно, в развитии, изучении и применении озонолитических превращений алкенов. Представленная работа по своей актуальности, новизне теоретической, практической значимости и полученным результатам полностью 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 её автор Беляева Эвелина Рашитовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Оппонент Волчо Константин Петрович

д-р хим. наук, (02.00.03 – Органическая химия), профессор РАН, главный научный сотрудник 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).

E-mail: volcho@nioch.nsc.ru

тел.: +7 (383) 330-88-70


«24» 10 2022 г

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

Адрес организации: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9.

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru;

тел.: +7 (383) 330-88-50.

Сайт организации: <http://web.nioch.nsc.ru/>

Подпись Волчо Константина Петровича
заверяю,

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



 / Р.А. Бредихин
«24» октября 2022