

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.02, СОЗДАННОГО НА  
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО  
ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 7 декабря 2022 г. № 94

О присуждении Беляевой Эвелине Рашитовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 05 октября 2022 г. (протокол заседания № 91) диссертационным советом 24.1.218.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом № 370/нк от 20 декабря 2018 г.).

**Соискатель** – Беляева Эвелина Рашитовна, «18» января 1995 года рождения. В 2017 году окончила химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» с присуждением квалификации «Химик. Преподаватель химии» по направленности образовательной программы «Фундаментальная и прикладная химия». В период подготовки диссертации соискатель Беляева Эвелина Рашитовна обучалась (18.09.2017 г. – 17.09.2021 г.) в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) образовательной программы: Органическая химия.

С апреля 2019 г. по настоящее время соискатель работает младшим научным сотрудником лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

**Научный руководитель** – Ишмуратов Гумер Юсупович, доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор, заведующий лабораторией биорегуляторов

насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

**Официальные оппоненты:**

**Волчо Константин Петрович** – доктор химических 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.

**Султанова Римма Марсельевна** – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор, профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет».

**дали положительные отзывы на диссертацию.**

В отзывах оппонентов указано, что диссертация Беляевой Эвелины Рашитовны «Превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина» представляет собой законченное научное исследование, в котором на основании выполненных автором исследований решена важная задача в области органической химии, а именно в развитии, изучении и применении озонолитических превращений алкенов с использованием новых восстановительных агентов (гидразидов карбоновых кислот и пиридина) с целью синтеза новых 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 её автор, Беляева Эвелина Рашитовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (ФИЦ Коми НЦ УрО РАН) (г. Сыктывкар), дала положительный отзыв, который составлен Чукичевой Ириной Юрьевной, доктором химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцентом (специальность 02.00.03 – Органическая химия), главным научным сотрудником лаборатории органического и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми УрО РАН и Залевской Ольгой Александровной, кандидатом химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцентом (специальность 02.00.03 – Органическая химия), ведущим научным сотрудником лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, и утвержден директором Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», доктором биологических наук, членом-корреспондентом РАН Дёгтевой Светланой Владимировной. В заключении отмечается, что диссертация соискателя Беляевой Эвелины Рашитовны «Превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в

присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина» 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, соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., а её автор, Беляева Эвелина Рашитовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 25 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК, включенных в базы данных Web of Science и Scopus, а также тезисы 15 докладов на конференциях. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационной работы: представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

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 (-)- $\alpha$ -пинена и (+)- $\Delta^3$ -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 (-)- $\alpha$ -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. 1056-1058.

#### **На автореферат диссертации поступило 7 отзывов от:**

доктора химических наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова — обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» Катаева Владимира Евгеньевича; доктора химических наук, профессора по кафедре физической химии и химической экологии, заведующего кафедрой физической химии и химической экологии химического факультета Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» Зими́на Ю́рия Степа́новича; кандидата хим. наук, научного сотрудника лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Лаева Сергея Сергеевича; кандидата химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории ассиметрического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук Ларионова Владимира Анатольевича; кандидата химических наук, доцента кафедры органической и биорганической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Тухватшина Вадима Салаватовича; кандидата химических наук, доцента кафедры биохимии и технологии микробиологических производств ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Зайнашева Альберта Тимербаевича; кандидата химических, научного сотрудника научно-технического центра Общества с ограниченной ответственностью «Толльятикаучук» (ООО Тольятикаучук) Тагирова Артура Ринатовича.

**В положительных отзывах имеются следующие вопросы, замечания и пожелания:**

**Ведущая организация:**

1. Для установления закономерностей реакций восстановительного озонлиза следовало расширить перечень модельных алкенов. Автор отработывает методику только на одном соединении – нон-1-ене, имеющем концевую двойную связь. Монотерпены (–)- $\alpha$ -пинен и (+)-3-карен в силу специфики их бициклического строения не могут рассматриваться в качестве подходящих модельных субстратов. Такой подход ограничивает сделанные выводы.
2. Разнообразие реагентов – гидразидов карбоновых кислот только усложняет анализ полученных результатов. Не можем согласиться с выводом диссертанта по реакционной способности гидразидов, основанный на предложенном ряде их нуклеофильности. 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 диссертации. С точки зрения биологической активности очень важным являются стереохимические характеристики всех соединений. Однако этому вопросу уделено мало внимания.
- 3.1. Обсуждая конфигурацию C=N связи в ацилгидразолах **14-20**, автор ограничивается фразой (стр. 52) «Соединения **14-20** исключительно в виде (E)-изомеров, что подтверждено данными химических сдвигов метильных групп CH<sub>3</sub>-C=N в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C, находящихся в сильном поле». Во-первых, о какой метильной группе в соединениях **14-20** шла речь? Во-вторых, следует дать литературную ссылку, если не приводится обсуждение альтернативных вариантов.

3.2. Дизамещенные четырех- и трехчленные циклы (соединения **29-40**, стр. 54) могут быть как в цис-, так и в транс-конфигурациях. Автор дает изображение только цис-формы, при этом не подтверждая это ни теоретически, ни практически.

3.3. Не обсуждается судьба хирального центра в продуктах окислительного раскрытия циклогексенового кольца (-)-лимонена и (-)-карвона (соединения **68,69,71,72,74,76**). Нельзя исключать возможность обращения конфигурации или рацемизации.

4. Результаты восстановительного озонлиза (-)- $\alpha$ -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, сделанных на основе предложенного механизма реакции, не представлены.

5. Безусловно, важной частью представленной диссертационной работы Беляевой Э.Р. является информация о биологической активности ряда полученных соединений. Так, в разделе 2.1.3 приводится информация о противоопухолевой активности диацилгидразонов **32-34** и **38-40**, полученных на основе (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-3-карена. При этом автор проводит компьютерный скрининг их противотуберкулезной активности. Эти два подхода (*in silico*, *in vitro*) для выявления определенной биологической активности должны дополнять друг друга.

6. При обсуждении результатов оценки противоопухолевой активности производных **51-64** следовало отдельно комментировать цитотоксичность как по отношению к опухолевым клеткам, так и по отношению к клеткам эмбриональной почки человека Нек293.

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.

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 озонлизу холестерина (раздел 2.2.3), диссертант приводит ссылки на работы [207-209], однако не проводит сопоставления своих результатов с ранее полученными.

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).

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 соответствует 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.

#### **В отзывах на автореферат:**

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 озонолиза, 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. Нуклеофильность и восстановительная способность представляются различными понятиями. Почему этот ряд активности гидразидов, определяемый «нуклеофильностью незамещенного атома азота», различен для схем 2 и 7.

4. При получении ацилгидразонов (Схема 7) не пробовали ли использовать кислоты Льюиса для увеличения выходов?

5. Для полного представления картины цитотоксической активности автору следовало привести данные для испытанных соединений в виде таблицы.

6. В автореферате есть следующие неточности: бетулин и его производные приведены без указания стереохимии, в выводах следовало бы писать полное название растворителей, а не EtOH, MeOH, Py, на схеме 6 представлена неверная нумерация соединений.

Во всех отзывах отмечается актуальность, научная новизна, достоверность сделанных выводов, практическая значимость, а также соответствие требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а также то, что автор диссертационной работы, Беляева Эвелина Рашитовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Выбор официальных оппонентов** обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор РАН (02.00.03 – Органическая химия), 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 **Волчо Константин Петрович**, является ведущим специалистом в области синтеза новых физиологически активных соединений на основе природных веществ и их аналогов. Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор, профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» **Султанова Римма Марсельевна** является ведущим специалистом в области химии азотсодержащих гетероциклических соединений, диазосоединений, их использования в тонком органическом синтезе и создании новых подходов к получению уникальных напряженных циклопропановых и других гетероциклических соединений.

**Выбор ведущей организации** обоснован тем, что в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном исследовательском центре «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» ведутся научные исследования по основным научным направлениям, соответствующим теме диссертационного исследования: синтез физиологически активных соединений на основе синтетических, полусинтетических и природных веществ; изучение реакционной способности химических соединений и механизмов химических реакций. Результаты работ данного коллектива широко известны как в российских, так и международных научных кругах.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработан** однореакторный метод получения ацилгидразонов из алкенов (нон-1-ена, (-)- $\alpha$ -пинена и (+)-3-карена) под действием озона и гидразидов алифатических и ароматических карбоновых кислот (каприновой, циклогексановой, никотиновой, изоникотиновой, бензойной, *o*-оксибензойной и *n*-оксибензойной);

**впервые установлено**, что активность гидразидов карбоновых кислот в процессах восстановления пероксидов из нон-1-ена, (-)- $\alpha$ -пинена, (+)-3-карена и последующего нуклеофильного присоединения к промежуточным карбонильным производным возрастает в ряду: *o*-гидроксибензойная < *n*-гидроксибензойная < бензойная < никотиновая < изоникотиновая < циклогексановая < каприновая;

**предложен** эффективный вариант синтеза мессагенина из бетулина и 3 $\beta$ ,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 с количественными выходами;

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.

**Теоретическая значимость исследования** заключается в том, что показан ряд активности гидразидов карбоновых кислот в процессах озонлиза-восстановления пероксидных продуктов и последующей конденсации промежуточных карбонильных соединений.

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

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработан** эффективный озонолитический метод синтеза ацилгидразонов из алкенов под действием гидразидов карбоновых кислот;

**предложен** вариант синтеза с количественными выходами мессагенина из бетулина и 3 $\beta$ ,28-диацетокси-20-оксо-29-норлупана из диацетата бетулина;

**выявлена** умеренная цитотоксическая активность 5 полученных *N*-ацилгидразонов на основе (-)- $\alpha$ -пинена, бетулина, диацетата бетулина 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 IC<sub>50</sub> от 11.38 до 88.45 мкМ *in vitro*.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

**для экспериментальных работ** структуры всех синтезированных соединений подтверждены методами ЯМР спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа. **Теоретическая часть работы** построена на известных данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации; **идея работы базируется** на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по синтезу ацилгидразонов;

**использованы** современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, в том числе с применением современных систем сбора и обработки информации (электронные базы данных Scopus (Elsevier), Web of Science (Thomson Reuters)).

**Личный вклад соискателя состоит** в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении синтетических экспериментов, разработке методик синтеза новых соединений, выделении и очистке, идентификации 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.

**В ходе защиты и обсуждения** диссертации официальными оппонентами и членами диссертационного совета были высказаны следующие **критические замечания и вопросы**:

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 озонолizu альфа-пинена и 3-карена в присутствии ацилгидразидов не происходило образования гидразонов соответствующих карбоновых 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.
9. Проводился ли встречный синтез – получения соответствующего *N*-ацилгидразона из нонилового альдегида и гидразида карбоновой кислоты (например, каприловой)?



10. Почему не изучались превращения пероксидных продуктов озонлиза (S)-(-)-лимонена, (R)-(-)-карвона и холестерина под действием гидразидов карбоновых кислот?
11. Ошибка в нумерации в схеме 6 автореферата (стр.14) привела к несовпадению соединений в диссертации и автореферате, что вызывает определенные неудобства.
12. Допущены некорректные выражения (стр. 9, 10 автореферата).
13. Приведены довольно низкие выходы для целевых соединений **51-64**, что является основными соединениями или это какая-то сложная смесь?
14. Какая конверсия в реакциях получения соединений **51-64**?
15. Как происходит дегидратация метоксигидропероксида?
16. Вы озонируете соединение **65**, у которого две двойные связи, а в реакцию вступает одна двойная связь. Как это объясняете?
17. Вы используете пиридин как основание, чем обусловлен выбор пиридина?
18. Вы обсуждаете нуклеофильность гидразидов карбоновых кислот, на каком основании?
19. Какова реакционная способность двух двойных связей в структуре карвона **66**?
20. «Функционализация двойных связей» не совсем подходящий термин в случае озонлиза.
21. «Получая чистые гидразоны в виде фильтрата» - некорректное выражение.
22. В чём новизна исследования, если гидразиды карбоновых кислот и пиридин в озонолитических превращениях уже изучались?
23. Понятие «нуклеофильность» одно из самых запутанных и неясных понятий, зависит от многих факторов и поэтому в случае ряда активности гидразидов карбоновых кислот лучше употреблять понятие «основность».
24. Способствует ли присутствие гидразидов способствует ускорению реакции или более полному протеканию реакции окисления?
25. Какая стереохимия у продукта **78**?
26. «Нитрозооксид» лучше указывать в квадратных скобках.

Соискатель согласился с замечаниями 2, 7-8, 11, 20-21, 23 на остальные ответил и привел собственную аргументацию (вопросы 1-6, 9-10, 12-19, 22, 24-26):

- Действительно, в литературе имеется множество работ по озонолитическим превращениям изученных в диссертации субстратов. Однако в данной работе рассматривают озонлиз и последующую обработку образующихся пероксидных продуктов гидразидами карбоновых кислот, что ранее в литературе не было представлено. Поэтому главная научная новизна не в субстратах, а в реагентах – гидразидах карбоновых кислот. В литературном обзоре рассмотрены все известные методики синтеза ацилгидразонов и их биологическая активность. Причем до исследований в диссертационной работе они получались преимущественно одним методом – конденсацией карбонильных производных с гидразидами карбоновых кислот. Прямые методы превращения алкенов в ацилгидразоны отсутствовали. При описании фармакологических свойств приводили те концентрации и дозы, которые были приведены в статьях обзорах литературы.

- Использование различной нумерации для повторяющихся соединений в главах литературного обзора и обсуждения результатов является допустимым при оформлении диссертации.

- Известные методы прямого превращения алкенов в ацилгидразоны отсутствуют. Превращения алкенов в соответствующие ацилгидразоны выполнялись только двухступенчато: сначала алкены превращались тем или иным способом, в том числе озонолитическим, в карбонильные производные, которые затем конденсировались с гидразидами карбоновых кислот. Поэтому разработанный однореакторный метод обладает преимуществом, поскольку не требует выделения промежуточных альдегидов или кетонов.
- Вероятно, из-за природы субстратов, а также может быть связано с тем, что карбоксильные и сложноэфирные функции могут ингибировать образование соответствующих ацилгидразонов по кето-функции.
- Приведены данные, что полученные соединения проявляют умеренную цитотоксическую активность как к опухолевым, так и условно-нормальным клеткам.
- Соискателем опыты не проводились, поскольку они описаны в литературе.
- Это является предметом дальнейших исследований диссертанта.
- В реакциях была отмечена низкая конверсия, несмотря на варьирование условий.
- Конверсию не устанавливали, так как при очистке реакции оставалась смесь исходных кетонов **49**, **50** и гидразидов **2-8**.
- Дегидратация происходит с отщеплением воды из молекулы.
- При подаче 1 эквивалента озона сначала происходит разрыв наиболее электронно-насыщенной двойной связи.
- Диссертант ориентировался на литературу, связанную с озонлизом в присутствии акцепторов пероксидного кислорода.
- В случае карбона **66** повышенной реакционной способностью обладает экзоциклическая двойная связь, при озонлизе в хлористом метиле была подтверждена пониженная реакционная способность эндоциклической двойной связи из-за наличия кето-группы в системе.
- Что касается гидразидов карбоновых кислот в диссертационном исследовании в качестве восстановителей пероксидных продуктов озонлиза были изучены впервые, а что касается озонлиза в присутствии пиридина интересны превращения пероксидных продуктов выбранных субстратов в озонлизе в присутствии пиридина.
- Без использования гидразидов реакция не протекает.
- В вероятной схеме не выделяли промежуточные соединения, для соединения **78** сохраняется стереохимический центр, так как у него равноценные кислотные группы по обеим сторонам.

Диссертационная работа Беляевой Э.Р. «Превращения пероксидных продуктов озонлиза алкенов в присутствии гидразидов карбоновых кислот и пиридина» полностью соответствует критериям, содержащимся в пунктах 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.).

На заседании 7 декабря 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение задачи разработки однореакторных озонолитических методов превращения нон-1-ена и природных терпенов в O- и N-функционализированные соединения с использованием гидразидов карбоновых кислот и пиридина, важной для развития современной органической химии, присудить Беляевой Эвелине Рашитовне ученую степень кандидата

химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человека, из них 7 докторов наук по профилю защищаемой специальности (1.4.3. Органическая химия) участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 18, против – нет, воздержавшихся – нет.


Заместитель председателя диссертационного совета


24.1.218.02, д-р хим. наук, доцент

  
\_\_\_\_\_ / Парфенова Людмила Вячеславовна

Председатель диссертационного совета

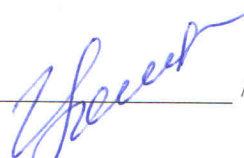
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор

  
\_\_\_\_\_ / Хурсан Сергей Леонидович



Ученый секретарь диссертационного совета

24.1.218.02, канд. хим. наук

  
\_\_\_\_\_ / Цыпышева Инна Петровна  
07 декабря 2022 г.