

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
**Пермский федеральный
исследовательский центр
Уральского отделения
Российской академии наук
(ПФИЦ УрО РАН)**

ул. Ленина, 13а, г. Пермь, 614990
тел. (342) 212-60-08, факс (342) 212-93-77
E-mail: psc@permisc.ru, http://www.permisc.ru
ОКПО 48420579, ОГРН 1025900517378
ИНН 5902292103, КПП 590201001

20. 07. 2026 № 337/2171-329

на № _____ от _____

ОТЗЫВ

официального оппонента

старшего научного сотрудника лаборатории биологически активных соединений, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук», филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН») доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия), доцента

Глушкова Владимира Александровича

на диссертацию

Саитова Кирилла Мирославовича

«Синтез циклических и ациклических соединений со сложнэфирными, гидразидными и пиразольными фрагментами из триглицерида рицинолевой кислоты и природных монотерпенов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Диссертационная работа Саитова Кирилла Мирославовича посвящена синтезу макроциклических соединений из триглицерида рицинолевой кислоты, получению азотсодержащих макроциклов из продуктов ее трансформации и озонлиза, а также превращениям пероксидных продуктов озонлиза циклооктена, (*R*)-3-метил-*пара*-ментена и (+)- α -пинена. Тематика работы Саитова Кирилла находится в рамках научной школы профессора Ишмуратова Гумера Юсуповича и его сотрудников, которые на протяжении последних 17 лет реализуют концепцию получения кислород- и азотсодержащих макроциклов путем озонлиза доступных продуктов нефтехимического синтеза и природных веществ. Разработка эффективных

методов синтеза циклических и ациклических соединений со сложноэфирными, гидразидными, пиразолиновыми фрагментами из доступной рицинолевой кислоты, обладающей оптической активностью, а также из продуктов озонлиза натуральных монотерпенов (3-метил-*пара*-ментен, (+)- α -пинен) следует признать **актуальным** направлением в современной органической химии.

Научная новизна. Проведена работа по синтезу моно- и биядерного (содержащего 2 сложноэфирных групп) макролактонов из триглицерида рицинолевой кислоты и ряда α,ω -дикарбоновых кислот. Получено 10 новых макрогетероциклов со сложноэфирными группами.

Найдены условия для селективной конденсации (Et_3N , 4-диметиламинопиридин (ДМАП), CCl_4 , высокое разбавление, нагревание) триглицерида рицинолевой кислоты (ТРК) и дихлорангидрида себаценовой кислоты (ДХА) до соответствующих [1+1] и [1+2] моноядерных конъюгатов; исследовано взаимодействие последних с образованием биядерного макролактона, содержащего 12 сложноэфирных групп.

Разработан эффективный метод синтеза оптически активных гибридных макроциклических полилактонов, основанный на последовательных реакциях [1+1]-конденсации ТРК с дихлорангидридами 2,6-пиридиндикарбоновой, щавелевой и сернистой кислот в CCl_4 в присутствии ДМФА и ДМАП, а затем полученных макроциклических спиртов – с ДХА себаценовой кислоты в аналогичных условиях.

Предложен синтез ряда производных рицинолевой кислоты с гидразидным, пиразольным и пиразолиновым фрагментами, основанный на превращении ТРК в 12-оксооктадец-9*Z*-еноат, его изомеризации в α,β -непредельный енон и его взаимодействии с гидразингидратом и с замещенными гидразинами.

Впервые выполнено прямое одnoreакторное озонолитическое превращение (+)- α -пинена в оптически активный 2-членный макрогетероцикл с двумя ацилгидразонными группами.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Установлено, что восстановление дигидразидом себаценовой кислоты ППО циклооктена приводит к образованию трех различным продуктов в зависимости от выбранного растворителя: в метаноле – к метиловому эфиру 11,20-диоксо-9,10,21,22-тетраазакозан-8-еновой кислоты, в хлористом метиле – к 11,20-диоксо-9,10,21,22-тетраазакозан-8-еновой кислоте, а в ТГФ – к пробковой кислоте.

Установлено, что превращение ППО 1*R*-3-метил-*пара*-мент-3-ена под действием дигидразида себаценовой кислоты происходит ступенчато с

образованием (*R*)-4,8-диметилнонан-2,7-диона, который далее вступает в реакцию [2+1]-конденсации с реагентом по метилкетонному фрагменту с образованием диацилгидразоно-диизопропилкетона.

Исходя из оптически чистой рицинолевой кислоты, разработан одnoreактивный синтез потенциально биологически активных *N*-ацил- и тозилгидразоно-производных (3*R*)-гидроксинонанала.

Установлена умеренная цитотоксичность макролактонов **3** и **8** на линиях раковых клеток НТС-116 и MCF-7.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Кандидатская диссертация Саитова К.М. соответствует паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия», пункт 1 (выделение и очистка новых соединений), п. 3 (развитие рациональных путей синтеза сложных молекул) и п. 7 (выявление закономерностей тира «структура – свойство»).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их достоверность. Названия всех новых веществ в диссертации приведены строго по номенклатуре ИЮПАК. Достоверность полученных результатов обусловлена использованием современных физико-химических методов исследования органических соединений, таких как ИК спектроскопия, ЯМР спектроскопия на ядрах ¹H и ¹³C, масс-спектрометрия высокого разрешения. Состав новых соединений подтвержден также данными элементного анализа.

Личный вклад автора заключается в постановке задачи исследования, сбору и систематизации научной литературы по теме, написанию обзора, планировании и осуществлении многочисленных экспериментов по синтезу и изучению химических свойств новых соединений. Кроме того, по теме исследования были написаны тезисы и статьи.

Апробация результатов работы.

Основное содержание работы опубликовано в семи статьях из белого списка (и списка ВАК). Результаты были доложены на семи Всероссийских конференциях в Уфе и Казани.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация Саитова Кирилла Мирославовича изложена на 134 страницах машинописного текста и содержит 85 схем, 3 таблицы и 1 рисунок. Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, включающего 131 источник.

Литературный обзор на тему «Новая стратегия синтеза азотсодержащих макролидов на основе раскрытия 6-членных циклов доступного природного и нефтехимического сырья» содержит подробный разбор работ профессора

Ишмуратова Г.Ю. и его учеников. Даны ссылки на самые новейшие публикации по данной теме.

Глава 2 (стр. 61-83) содержит обсуждение полученных результатов и проведенных экспериментов. На первом этапе Кирилл Сайтов получал макроциклические лактоны из касторового масла и дихлорангидрида себаценовой кислоты. В зависимости от соотношения реагентов, образовывались циклические лактоны **3** и **4**. При действии на соединение **4** тионила хлористого и затем – лактона **3** – был получен бис-лактон **6** более сложного строения. Чтобы разобраться с примесями продуктов 1,3-диацилирования, была предпринята попытка трифторацетилирования триглицерида **1** и лактона **3**. Однако, введение трифторацетильной группы не оказало влияния на химические сдвиги в спектрах ЯМР. Далее, аналогичным образом были получены лактоны из 2,6-пиридиндикарбоновой щавелевой и сернистой кислотами (соединения **9,10,11**). Строение всех этих лактонов однозначно подтверждено спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C (таблица 1). Обращает на себя внимание большая величина удельного вращения у соединения **10** ($[\alpha]_{\text{D}} +167$ ед). и отрицательная величина у соединения **14** ($[\alpha]_{\text{D}} -107$ ед.).

На следующем этапе исследований из триглицерида рицинолевой кислоты переэтерификацией был получен метиловый эфир данной кислоты, а из него рядом последовательных превращений – метиловый эфир (*Z*)-12-оксооктадец-10-еновой кислоты (**17**), который послужил исходным веществом для синтеза ряда пиразолинов и пиразолов (**23-30**).

Озонолизом рицинолевой кислоты синтезирован (3*R*)-гидроксинаналь, из которого обработкой пероксидных продуктов озонолиза (ППО) гидразидами никотиновой, изоникотиновой, салициловой кислот и тозилгидразином получены гидразоны **36-39**.

Из циклооктена не удалось получить циклические продукты. Но была установлена кардинальная зависимость образующихся продуктов от растворителя, в котором проводится озонолиз: в метаноле после обработки ППО дигидразидом себаценовой кислоты образовывался метиловый эфир гидразона (**44**), в хлористом метиле – соответствующая кислота гидразона (**45**), а в тетрагидрофуране выделялась пробковая кислота (**46**).

Далее было исследовано взаимодействие с дигидразидом себаценовой кислоты дикетона **54** и кетоальдегида **59**, образующихся при озонолизе, соответственно, 3-метил-*para*-ментена (**53**) и (+)- α -пинена (**57**). Во втором случае был выделен макрогетероцикл **58** с выходом 43%, наряду с линейными продуктами конденсации.

Триглицерид **1** и макроциклические лактоны **3,4,7,8** были испытаны на наличие цитотоксической активности на линии эмбриональных клеток почки

человека НЕК293, а также на линиях раковых клеток: MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы), НТС 116 (рак толстой кишки человека), A549 (карцинома легкого) и гепатоцеллюлярная карцинома НерG2. Соединение 3 проявило активность на всех линиях (IC_{50} от 8.52 до 64.39 мкМ), (препарат сравнения – фторурацил). Вещество 8 было умеренно активно только на линиях НЕК293 (IC_{50} 31.65 мкМ) и НТС-116 (IC_{50} 23.94 мкМ).

В главе 3 (стр. 84-110) дано описание новых органических соединений в том формате, в каком это принято в традиционных публикациях по органической химии. Данные ЯМР 1H и ^{13}C спектров однозначно подтверждают строение новых соединений, хотя они были довольно сложны для расшифровки и интерпретации, учитывая сложность макролидных структур (3-8, и особенно 6).

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Выводы (стр. 111-112) и заключение (стр. 113) соответствуют поставленным задачам и целям проделанной работы. Поставленная автором цель достигнута полностью, задачи успешно решены.

Замечания по автореферату. На стр. 10 в схеме 5 формула ангидрида трифторуксусной кислоты написана с ошибкой.

Замечания по диссертации. Работа логично построена, написана хорошим научным стилем, почти не содержит опечаток (кроме замеченных на страницах 40, 70, 71, 75, 80, 97, 116, 122, 133 и 134), однако имеется несколько замечаний по оформлению.

1. Начиная со страницы 84, нумерация страниц в тексте диссертации не соответствует нумерации в содержании («съехала» на одну страницу вперед).
2. На стр. 65 в схеме 2.5 формула ангидрида трифторуксусной кислоты написана с ошибкой (аналогично автореферату).
3. На стр. 103-105 значения химических сдвигов в спектрах ЯМР ^{13}C записаны не по порядку возрастания абсолютных значений, как это обычно принято, а вразброс.
4. Стр. 121, ссылка 40. Соавтор Китаева Ю.П. в известной монографии по гидразонам – профессор Бузыкин Борис Иванович, а не Бузыкина.

Однако эти замечания имеют несущественный характер и не умаляют научных достижений автора.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней».

Подводя итог, можно констатировать, что диссертационная работа Сайтова Кирилла Мирославовича «Синтез циклических и ациклических

соединений со сложноэфирными, гидразидными и пиразольными фрагментами из триглицерида рицинолевой кислоты и природных монотерпенов» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научных задач, имеющих значение для современной органической химии. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Саитова К.М. отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 16.10.2024) "О порядке присуждения ученых степеней" (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней") (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2025), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам Саитов Кирилл Мирославович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент,
Старший научный сотрудник
лаборатории биологически активных соединений,
«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук», филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»)

614068, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3; тел. 8-342-237-82-72, e-mail: info@itcras.ru, официальный сайт www.itcras.ru

e-mail составителя отзыва: glusha55@gmail.com, тел. (342)-237-82-66.

доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия,
доцент по специальности 02.00.03 – органическая химия,

20 июля 2026 г.

Глушков Владимир Александрович

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Главный Ученый секретарь, ПФИЦ УрО РАН, к. ф.-м. н.

20 июля 2026 г.

А.Г. Вотинова

