

ОТЗЫВ

официального оппонента Зайнашева Альберта Тимербаевича
на диссертационную работу Сайтова Кирилла Мирославовича
«Синтез циклических и ациклических соединений со сложноэфирными,
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

1. Актуальность темы

Диссертационная работа Сайтова К.М. выполнена в области востребованного и имеющего большую практическую ценность направления – создания технологичных методов синтеза оптически активных соединений, к тому же обладающим потенциалом биологической активности. В основе этих синтезов лежат превращения доступных природных субстратов, содержащих в молекулах асимметрические центры с заранее известной конфигурацией. Сегодня такое направление играет ключевую роль в разработке лечебных средств для медицинской сферы и сельского хозяйства.

Особый интерес представляет касторовое масло, получаемое из семян клещевины обыкновенной (*Ricinus communis*). Этот природный ресурс широко применяется в разных промышленных секторах, включая медицину, ветеринарию, а также косметическую отрасль. По своему составу касторовое масло – это смесь глицериновых эфиров, образованных насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами. Основную долю (90–95 %) в нём составляет 12*R*-гидрокси-9*Z*-октадеценовая (рицинолевая) кислота. Её химическая структура с карбоксильной и гидроксильной группами, двойной связью и длинным углеводородным фрагментом позволяет использовать её как основу для получения разнообразных функциональных материалов. Наличие в структуре касторового масла гидроксильных групп открывает возможность введения дополнительных сложноэфирных групп, что способно изменить или усилить биологическую активность получаемых соединений. При этом, несмотря на значительный синтетический потенциал касторового масла, в последние годы исследования, посвящённые его применению в качестве биоресурса для производства перспективных функциональных материалов, проводятся крайне редко.

К числу других доступных природных субстратов также относятся некоторые монотерпеноиды, отличающиеся нативной оптической активностью: например, *L*-ментол, выделяемый из эфирного масла мяты перечной (*Mentha*

piperita), а также Δ^3 -карен и (+)- α -пинен – основные компоненты живиц хвойных пород рода *Pinus*. Ценность этих монотерпеноидов для органического синтеза определяется не только их доступностью, но и особенностями строения. В частности, присутствие двойной связи позволяет задействовать обширный арсенал окислительных методик, включая озонолитическое расщепление. Причем в последнее время для трансформации пероксидных продуктов озонлиза алкенов активно используются гидразиды монокарбоновых кислот и тозилгидразид. Параллельно набирает обороты разработка лекарственных препаратов на базе оптически активных макроциклических структур, в том числе макролактонов. В сфере медицинской химии производные пиразола и пиразолина занимают ведущие позиции благодаря многообразию проявляемых ими фармакологических эффектов. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск простых и эффективных подходов к синтезу циклических и ациклических соединений, содержащих сложноэфирные, гидразидные, пиразольные и пиразолиновые фрагменты.

2. Основные результаты диссертационной работы, имеющие научную новизну и практическую значимость

Исследования К.М. Саитова отличаются научной новизной, которая заключается в создании методологии направленного синтеза новых соединений, как циклических, так и ациклических, включающих сложноэфирные, гидразидные и пиразольные фрагменты. В качестве исходных веществ использованы триглицерид рицинолевой кислоты (ТРК) и природные монотерпены.

В работе продемонстрированы методики получения различных моно- и биядерных макролактонов (в том числе содержащих 12 сложноэфирных групп) на базе оптически чистого ТРК, а также природных и синтетически полученных α,ω -дикислот. В рамках исследования диссертанту удалось получить 10 ранее не описанных сложноэфирных макрогетероциклов.

Автором предложен эффективный подход к синтезу производных рицинолевой кислоты с пиразольными, пиразолиновыми и гидразидными фрагментами на основе ТРК. Методика включает ряд последовательных стадий: трансформацию в метил 12-оксооктадец-9*Z*-еноат, последующую изомеризацию до соответствующего α,β -енона, а затем реакцию с гидразингидратом в разных растворителях либо с рядом гидразидов монокарбоновых кислот и тозилгидразидом. Кроме того, впервые реализовано одnoreакторное озонолитическое превращение природного тризамещённого алкена (+)- α -пинена в оптически активный 20-членный макрогетероцикл с двумя ацигидразонными фрагментами.

Соискателем показано, что восстановление дигидразидом себаценовой кислоты (ДГСК) пероксидных продуктов озонолиза циклооктена в растворителях различной природы приводит к образованию 3 ациклических разнофункционализированных производных циклооктена: в MeOH – к метиловому эфиру 11,20-диоксо-9,10,21,22-тетраазадокозан-8-еновой кислоты, в CH₂Cl₂ – к соответствующему карбоксильному производному, в ТГФ – к пробковой кислоте.

Установлено, что превращение пероксидных продуктов озонолиза 1*R*-3-метил-*n*-мент-3-ена под действием ДГСК проходит 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 диацилогидразонодиизопропил-кетона.

Исходя из оптически чистой рицинолевой кислоты разработан практичный однореакторный синтез потенциально биологически и фармакологически активных *N*-ацил- и тозилгидразоновых производных (3*R*)-гидроксинонаналя.

Установлено, что [1+1]-конъюгат ТРК с себаценовой кислотой и его трифторацетильное производное умеренно токсичны по отношению к опухолевым линиям НТС-116 (колоректальная карцинома человека), А549 (карцинома легкого человека), НерG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека), а трифторацетильное производное – к опухолевой линии НТС-116 (колоректальная карцинома человека).

3. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения и выводы, выносимые на защиту, имеют не только теоретическое обоснование, но и исчерпывающее экспериментальное подтверждение. Достоверность представленных результатов гарантируется высоким методическим уровнем выполнения работы и базируется на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с использованием современного аналитического оборудования и квалифицированного анализа полученных результатов.

Материалы работы представлены на III Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых» (Уфа, 2023), VIII Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2023), IX Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2025), XVI, XIX Всероссийской научной ИНТЕРНЕТ-конференции «Интеграция науки и

высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2022, 2025), XI Международном симпозиуме «Дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур», (Казань, 2026).

4. Соответствие содержания диссертации указанной специальности

Тема и содержание диссертации соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия ВАК РФ: пункт 1 – Выделение и очистка новых соединений; пункт 3 - Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; пункт 7 – Выявление закономерностей типа «структура — свойство».

5. Структура диссертации, её содержание

Диссертационная работа (134 стр.) построена по классической для специальности органическая химия схеме: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы, заключение и список литературы, включающий 131 источник. Содержит 85 схем, 3 таблицы и 1 рисунок. Оформление работы, её структура и объем полностью соответствуют требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Во введении автор раскрывает актуальность темы, формулирует цели и задачи, а также обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования. Здесь изложены методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, информация об апробации и достоверности полученных результатов, количестве опубликованных по теме диссертации работ.

В литературном обзоре на тему «Новая стратегия синтеза азотсодержащих макролидов на основе продуктов раскрытия 6-членных циклов доступного природного и нефтехимического сырья» (глава 1) обобщены имеющиеся экспериментальные и теоретические данные о синтезе потенциально биологически активных *N*- и *O*-содержащих макрогетероциклов. В главе 2 представлены результаты выполненного исследования. В 3 главе приведены методики синтезов и физико-химические характеристики полученных соединений.

По материалам диссертационного исследования опубликованы 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и цитируемых в системах Web of Science и Scopus, 7 тезисов докладов на Всероссийских конференциях.

6. Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат как по структуре, так и по сути изложения полученных

результатов верно отражает содержание диссертации. Он выдержан по форме и объему, аккуратно оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

7. Замечания по диссертационной работе и ее автореферату

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы и ее автореферата нет, а имеющиеся носят частный характер:

- нумерация страниц в главе 3 диссертации со страницы 83 смещена на 1 и не соответствует оглавлению;
- имеются орфографические ошибки и опечатки, например, на стр. 70, 71, 75, 116, 132 диссертации;
- на схемах 2.8 диссертации и 8 автореферата синтеза пиразолиновых производных указана серная кислота, тогда как в тексте – *p*-толуолсульфокислота;
- к сожалению, по непонятным причинам в автореферате диссертации, в отличие от текста самой диссертации не приведены следующие данные: углы оптического вращения для всех синтезированных соединений; масс-спектры продуктов [1+1]-конденсации триглицерида рицинолевой кислоты с дихлорангидридами себациновой, пиридиндикарбоновой, щавелевой и сернистой кислот; сведения о фармакологической активности макрогетероциклов 3 и 8.

8. Заключение

В диссертационной работе К.М. Саитова «Синтез циклических и ациклических соединений со сложноэфирными, гидразидными и пиразольными фрагментами из триглицерида рицинолевой кислоты и природных монотерпенов» успешно решена значимая научно-практическая задача: разработаны новые методы синтеза циклических и ациклических соединений со сложноэфирными, гидразидными и пиразольными фрагментами из триглицерида рицинолевой кислоты и природных монотерпенов, проведена оценка биологической активности некоторых из синтезированных производных.

Работа отвечает всем установленным критериям актуальности, научной новизны, практической ценности и качества полученных результатов. Она соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции). В связи с этим, Саитов Кирилл Мирославович, несомненно, достоин присвоения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия».

