

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Хуснутдиновой Наили Сабитовны «Синтез производных ряда карбо- и гетероциклических кислот и оценка биологической активности полученных соединений», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Актуальность темы диссертационной работы

Целенаправленный синтез практически полезных веществ является ведущим направлением современной органической химии. Среди большой библиотеки синтезируемых соединений особое место занимают производные карбоновых кислот (сложные эфиры, амиды), а также гетероциклические соединения, полученные на их основе. Поскольку биоактивные соединения, имеющие в своем составе сложноэфирную или амидную группы, а также фрагменты имидазола, проявляют широкий спектр фармакологических свойств, важными и актуальными задачами остаются – поиск подходов к синтезу комбинированных производных фармакозначимых кислот с использованием нефтехимических продуктов и последующее проведение биоскрининга полученных соединений.

В русле решения этих задач находится представленная Наилей Сабитовной Хуснутдиновой диссертационная работа, посвященная разработке препаративно удобных, хемо- и региоселективных методов синтеза ранее неописанных производных карбоновых кислот – сложных эфиров, амидов и имидазолинов, содержащих различные фармакофорные группы, а также исследование их фармакологических свойств для определения области практического применения полученных соединений.

Актуальность представленной работы определяется важностью использования доступных и дешёвых отечественных реагентов со специальными свойствами в создании биологически активных соединений с цитотоксической, антимикробной, антиоксидантной, антикоагуляционной и антиагрегационной активностью.

Кроме того, работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ «Разработка и создание малотоннажных продуктов и реагентов (ингибиторы коррозии и солеотложения, антиоксиданты, биоциды, присадки и др.) для процессов нефтегазохимии и очистки водных сред от загрязнений, замещающих импортные вещества и материалы. Теоретические и экспериментальные подходы (FEUR-2023-0006)».

В этой связи работа Хуснутдиновой Наили Сабитовны, посвященная синтезу производных природных фармакозначимых кислот на основе нефтехимических продуктов и оценке биологических свойств полученных продуктов, является важной и актуальной.

***Общая оценка содержания диссертации,
ее завершенности в целом и оформления***

Диссертационная работа Хуснутдиновой Н.С., являясь классической в построении и изложении материала, вполне логична. Содержание полностью соответствует теме, целям и задачам работы. Диссертационная работа изложена на 117 страницах, содержит 50 схем, 3 рисунка, 17 таблиц и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы из 166 наименований.

Во введении представлена информация об актуальности, целях и задачах диссертации, научной и практической ценности проведенного исследования.

Обзор литературы, состоящий из 3 разделов и посвященный описанию как методов синтеза сложных эфиров карбоновых кислот, амидов и имидазолинов так и биологической активности данных классов соединений, написан грамотно и квалифицированно, легко читается.

Вторая глава, занимающая большую часть диссертации, посвящена обсуждению собственных результатов и является логическим продолжением обзора литературы. Она полностью отражает весь ход проделанной работы и выводы по диссертации. В данном разделе показаны итоги работы в области получения эфиров природных кислот, амидов дитерпеновых кислот, *N*-замещенных-4,5-дигидро-1H-имидазолов и представлена информация о биологической активности полученных соединений. Так, соискателем выполнена этерификация феноксиуксусной кислоты с глицерином в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона и установлено, что данный процесс протекает селективно только по первичным гидроксильным группам триола с образованием смеси моно- и диэфиров с количественным выходом. Впервые автором для синтеза комбинированных соединений, содержащих дитерпеновый и циклоацетальный фрагменты, было исследовано взаимодействие дитерпеновых кислот (малеопимарой и абиетиновой) со спиртами, содержащими 1,3-диоксоциклановый фрагмент. Так же Хуснутдиновой Н.С. конденсацией карбоновых кислот с этилендиамином были получены 2-замещенные имидазолины, последующее *NH*-алкилирование которых позволило получить *N*-замещенные 4,5-дигидро-1H-имидазолы – удобные стартовые соединения, содержащие несколько фармакофорных групп. Помимо этого, в работе с помощью онлайн-сервиса SwissADME был осуществлен прогноз физико-химических свойств и липофильности для

синтезированных соединений *in silico* и изучено соответствие критериям лекарственного сходства согласно правилам Липински, Вебера, Мюгге, Гозе, Игана.

Экспериментальная часть демонстрирует методы, предпринятые для выполнения поставленной цели. В ней описаны методики синтеза полученных новых веществ, их физико-химические и спектральные характеристики. Все результаты представлены в удобной для восприятия форме. Особо хочу отметить присутствие в этой части работы наряду с названиями синтезированных производных по номенклатуре ИЮПАК их формул, что существенно облегчает восприятие материала. Постановка эксперимента и трактовка полученных данных подтверждают высокую научную эрудицию диссертанта. Все экспериментальные данные получены с использованием сертифицированного оборудования и с применением современного комплекса физико-химических методов исследования.

Материал изложен в четкой логической последовательности и позволяет однозначно интерпретировать новизну и практическую ценность работы, ее достоверность.

Завершают работу выводы (5 пунктов), которые соответствуют поставленным задачам и в полной мере отражают полученные автором результаты.

Диссертационная работа Хуснутдиновой Н.С. представляется экспериментальным законченным исследованием, выполненным на высоком современном экспериментально-теоретическом уровне.

Достоверность представленных результатов обеспечивалась применением апробированных, а также оригинальных методов и методик. Экспериментальные исследования были осуществлены на оборудовании, прошедшем государственную поверку.

Соответствие паспорту заявленной специальности

Тема и содержание работы соответствуют паспорту научной специальности 1.4.3-Органическая химия: п.1 «...выделение и очистка новых соединений...»; п.3 «...развитие рациональных путей синтеза сложных молекул...»; п.7 «...выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Научная новизна

Результаты диссертационной работы соискателя, несомненно, имеют важное значение для развития органической химии. Наиболее значимые из них:

- выполнен синтез сложных эфиров фармакозначимых карбоновых кислот и спиртов различного строения, в том числе содержащих гетероциклический фрагмент, в условиях окислительной этерификации;

- установлено, что этерификация феноксиуксусной кислоты глицерином в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона протекало хемоселективно по первичным гидроксильным группам триола, что позволило химически разделить 1,2- и 1,3-формали глицерина;
- трансформацией природных малеопимаровой и абиетиновой кислот предложен удобный метод синтеза гибридных молекул – производных дитерпеновых кислот и 1,3-диоксациклоалканов;
- взаимодействием ароматических карбоновых кислот с этилендиамином в присутствии катионообменной смолы КУ-2/8 в качестве катализатора синтезированы 2-замещенные 4,5-дигидро-1H-имидазолы, содержащие несколько фармакофорных групп – удобные стартовые соединения для *N*-алкилирования 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном или 2-бромметил-1,3-диоксоланом.

Практическая значимость диссертационной работы

Впервые с помощью онлайн-сервиса SwissADME был осуществлен прогноз физико-химических свойств и липофильности для синтезированных соединений *in silico*, а также изучено соответствие критериям лекарственного сходства согласно правилам Липински, Вебера, Мюгге, Гозе, Игана.

Согласно биологическим испытаниям среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие разнообразной активностью: цитотоксической (МТТ-тест на клеточных линиях A549 – карцинома легкого человека, MCF-7 – аденокарцинома молочной железы, SH-SY5Y – нейробластома и HEK293 – условно-нормальные эмбриональные клетки почки человека), антикоагуляционной, антиагрегационной и противомикробной в отношении грамположительных бактерий золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных бактерий (*Enterobacter aerogenes*).

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 17 научных трудах, в том числе: 7 статей опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и в базы данных Scopus и WoS, 1 монография, 9 работ в материалах международных, всероссийских конференций и в сборниках научных трудов.

Соответствие содержания автореферата

основной идее и выводам диссертации

Автореферат (всего 24 стр.) выдержан по форме, аккуратно оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и отражает основные положения диссертационной работы.

Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы и её автореферата нет, а имеющиеся сводятся к следующему:

- в литературном обзоре недостаточно полно раскрыта биологическая активность обсуждаемых классов соединений;
- для ряда полученных гетероциклов пропущены данные двухмерной спектроскопии ЯМР, которая в ряде случаев, необходима для установления пространственного строения;
- нет информации о сопоставлении результатов экспериментов в условиях термического нагрева и микроволнового излучения;
- для кристаллических продуктов было бы полезным выполнить рентгеноструктурный анализ, что важно для установления пространственной ориентации функциональных групп, определяющих биологическую активность;
- не для всех твердых соединений приведены температуры плавления.

В тексте диссертации имеются опечатки и неудачные выражения, однако эти замечания не снижают ценности представленной диссертационной работы.

Указанные замечания носят технический или дискуссионный характер, не затрагивают суть работы и не ставят под сомнение обоснованность выводов диссертации.

Заключение

При оценивании диссертации Хуснутдиновой Наи́ли Саби́товны «Синтез производных ряда карбо- и гетероциклических кислот и оценка биологической активности полученных соединений», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия следует в первую очередь, отметить важность и актуальность полученных результатов, их безусловную новизну и существенную ценность для практического использования в органической химии. Работа является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная задача рационального получения новых биологически активных карбо- и гетероциклических соединений с использованием промышленно доступных реагентов. Научные исследования соискателя разви́ли и расширили ряд разделов органической химии в области гем-дихлорциклопропанов и 1,3-диоксациклоалканов.

По своей научной новизне, практической значимости и объему выполненных данных диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Безусловно, соискатель Хуснутдинова Наиля Сабитовна показала себя квалифицированным специалистом в области органической химии и заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Согласна на обработку персональных данных.

Официальный оппонент



/ Яковлева Марина Петровна

доктор химических наук (по специальности 02.00.03), доцент

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Уфимского федерального исследовательского центра

Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН)

ведущий научный сотрудник лаборатории биорегуляторов насекомых

«25» ноября 2024 г.

Адрес: 450054, РФ, Республика Башкортостан, Уфа, пр. Октября, 71

ФГБУН «Уфимский Институт химии УФИЦ РАН»

Тел.: +7(347)2355801 E-mail: insect@anrb.ru

Подпись Яковлевой М.П. удостоверяю:

Ученый секретарь УФИХ УФИЦ РАН

к.х.н.



В.А. Выдрина