

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Хуснутдиновой Наиля 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 диссертации

Важной задачей современной органической химии является синтез новых биологически активных веществ. Значительная часть экспериментальных исследований посвящена химии *O*- и *N*-содержащих соединений, среди которых одно из главных мест занимают гетероциклические соединения, содержащие различные фармакофорные группы. Так, производные карбоновых кислот (сложные эфиры, амиды) широко используются в медицине и агрохимии препаратов.

Необходимо отметить, что представленная 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)».

Несомненно, работа Хуснутдиновой Наиля Сабитовны, являясь научно-практическим исследованием в области органической химии и посвященная синтезу фармакозначимых кислот на основе нефтехимических продуктов и оценке биологической активности полученных соединений, является важной и актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации; их достоверность, новизна

Экспериментальный материал, включенный в диссертацию, выполнен на высоком современном уровне. Работа написана хорошим литературным и научным языком и показывает, что автор в совершенстве владеет современными теоретическими представлениями, используемыми в органической химии и химии гетероциклических

соединений. Полученные научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации обоснованы, достоверны и не вызывают сомнений.

Результаты диссертационной работы соискателя имеют важное значение для развития органической химии.

Наиболее значимые из них:

1. Реакцией Гарегга-Самуэльсона, включающей предварительную активацию карбоксильной группы с использованием системы трифенилфосфин/имидазол с образованием объемной фосфонийкарбоксилатной соли в качестве промежуточного продукта, получены эфиры 2,3-дигидроксипропил-2-феноксияцетат и 2- гидроксипропил-3-(2-оксо-3-феноксипропокси)пропил-2-феноксияцетат, являющиеся стартовыми соединениями для получения феноксиметилпеницилина или пеницилина V;

2. Синтезированы новые комбинированные соединения, содержащие дитерпеновый и циклоацетальный фрагмент этерификацией малеопимарой и абиединовой кислот, спиртами, содержащими 1,3-диоксоцикловый фрагмент. Представленный метод получения сложных эфиров отличается высоким выходом и селективностью образования целевых соединений;

3. Впервые на основе хлорангидридов малеопимарой и абиединовой кислот, а так же анилина, *n*-фторанилина, морфолина, 3-амино-4-фенилпирролидона и 3-амино-4-метилпирролидона получены соответствующие амиды с выходами до 80 %.

Значимость для науки результатов диссертационных исследований автора

На основе промышленно доступных соединений – карбоновых кислот, спиртов и аминов введены в лабораторную практику малостадийные способы синтеза комбинированных веществ, содержащих разнообразные функциональные группы. Выходы целевых продуктов во многих случаях были высокие и достигали в отдельных случаях 90%. Базируясь на этом подходе, получены структурные аналоги биологически активных веществ.

Значимость для практики результатов диссертационной работы

Согласно биологическим испытаниям, среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие разнообразной активностью. Так, для эфира феноксипропановой кислоты и золькетала установлены прооксидантные свойства при

изучении антиоксидантной активности в модельных системах свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов; высокая противомикробная активность в отношении грамположительных бактерий золотистого стафилококка (*St aureus*) и грамотрицательных бактерий (*Enterobacter aerogenes*), и умеренная цитотоксичность по отношению к условно-нормальным клеткам НЕК 293. Помимо этого, автором, при исследовании взаимосвязей структура-активность в рамках изученных соединений определено, что введение в молекулу циклоацетального фрагмента усиливает биологическую активность молекулы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Диссертационная работа Хуснутдиновой Наиля Сабитовны представляет собой перспективное исследование и может быть полезна для специалистов в области органической химии. Результаты проведенных исследований целесообразно использовать в учебном процессе химических и технических ВУЗов для специалистов, магистров и бакалавров по соответствующим специальностям.

Общая оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части, списков сокращений и используемых источников. Изложена на 117 страницах, включает 50 схем, 3 рисунка и 17 таблиц.

Во «Введении» раскрыта актуальность темы исследования, определены цель и задачи, сформулированы положения, обладающие научной новизной, представлена практическая значимость работы.

Литературный обзор логично построен, дает достаточно полное представление о методах синтеза *O*- и *N*-содержащих соединений, состоит из нескольких разделов, в которых описаны методы этерификации, способы получения амидов и имидазолов.

Большую часть диссертации (стр. 31-62) занимает обсуждение результатов собственных исследований, которое обосновано результатами современных физико-химических методов анализа. Первый раздел посвящен получению сложных эфиров и амидов карбоновых кислот, второй – синтезу *N*-замещенных-4,5-дигидро-1H-имидазолов, а третий – прогнозированию биологической активности полученных соединений. В большинстве случаев Хуснутдиновой Н.С. удалось разработать простые и эффективные

методы получения сложных эфиров, амидов и имидазолинов и изучить их биологические свойства, кроме того автором выявлены закономерности типа «структура – свойство».

В разделе «Экспериментальная часть» представлены методы, предпринятые для выполнения поставленных целей и задач. Стратегия синтеза целевых молекул преимущественно базируется на методологиях органического синтеза. В этой части диссертации даны физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ.

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

работу завершают выводы, 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.

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

Соответствие паспортам заявленных специальностей

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».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 16 научных трудах: 7 статьях, опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и в базы данных Scopus

и WoS; 1 монографии и 9 работах в материалах международных, всероссийских конференций и в сборниках научных трудов.

Вопросы, замечания и предложения по диссертационной работе

Диссертационная работа представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, однако имеется ряд вопросов и замечаний:

1. В обсуждении результатов было предложено использовать реакцию Гарегга-Самуэльсона для получения сложных эфиров ароматических кислот, однако, эта реакция не была приведена в литературном обзоре. Стоило указать, почему оптимальным способом синтеза была выбран именно этот, а также дать реакции краткую характеристику.
2. В исследованиях, связанных с получением амидов абиетиновой и малеопимаровой кислот, были использованы 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксоланилат и 5-этил-5-оксиметил-1,3-диоксоланилат натрия. Следовало привести методику получения данных стартовых реагентов.
3. Для соединений, полученных в результате диссертационного исследования, не приведен R_f – коэффициент подвижности. Также, для некоторых соединений не приведены масс-спектры, не указан цвет и не для всех случаев приведены $T_{кип}$.
4. Спектр ЯМР 1H соединения 9A не соответствует приведенной формуле (в структуре отсутствуют метильные группы, а в спектре наблюдается два синглетных сигнала 1.20 с (3H, C^7H_3), 1.50 с (3H, C^6H_3)).
5. Указано, что *n*-бутилбензоат был выделен в виде твердого вещества. Однако, его температура плавления $-22^\circ C$.
6. В реакции *N*-алкилирования имидазолинов 2-бромметил-1,3-диоксоланом или 2-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропаном было использовано микроволновое излучение. Интересно было бы узнать, какое влияние оказывает МВИ по сравнению с традиционным способом нагрева?
7. В работе присутствует небольшое количество опечаток, пунктуационных ошибок, неудачных выражений.

Эти замечания не снижают ценности представленной диссертационной работы, выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне.

Заключение

Считаю, что диссертационная работа Хуснутдиновой Наиля Сабитовны «Синтез производных ряда карбо- и гетероциклических кислот и оценка биологической активности полученных соединений» является завершенной научно-квалификационной работой на актуальную тему и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, так как в ней изложены новые научно обоснованные способы синтеза биологически активных сложных эфиров, амидов и имидазолинов.

Автор данной работы Хуснутдинова Наиля Сабитовна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Согласна на обработку персональных данных.

Официальный оппонент:

 / Невская Алиса Александровна

Кандидат химических наук (1.4.3 – Органическая химия),

старший преподаватель кафедры «Общая и неорганическая химия»

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»

26 ноября 2024

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

115419, г. Москва, ул. Орджоникидзе, 3

Телефон: +7-909-685-90-96

E-mail: nevskaya-aa@rudn.ru

Подпись Невской А.А. удостоверяю

Ученый секретарь ученого совета

Факультета физико-математических

и естественных наук



/ Зарядов Иван Сергеевич