

Проректор по научной
и международной деятельности
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
лесотехнический университет
имени С. М. Кирова»

Добровольский А.А.

«24» 10 2024г.



на диссертационную работу
ХУСНУТДИНОВОЙ НАИЛИ
САБИТОВНЫ

В настоящее время современная органическая химия активно развивается в направлении целенаправленного синтеза практически полезных веществ. Среди большой библиотеки таких соединений особое место занимают производные карбоновых кислот (сложные эфиры, амиды), а также гетероциклические соединения, полученные на их основе, которые находят широкое применение различных областях химической промышленности, в качестве растворителей, флотоагентов, эмульгаторов и т.д., так же в как стартовое сырье для фарминдустрии. В связи с этим продолжение поиска подходов к синтезу комбинированных производных фармакозначимых кислот с использованием нефтехимических продуктов и последующее проведение биоскрининга представляется **актуальным**.

Новизна работы основана на разработке эффективных методов получения производных фармакозначимых кислот (сложных эфиров,

амидов), а также 2-замещенных-4,5-дигидро-1H-имидазолов с использованием конденсационного метода этерификации, амидирования и др.

Диссертационная работа Хуснутдиновой Н.С. построена классическим образом и включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, а также список используемой литературы. Текст диссертации изложен на 117 страницах машинописного текста и включает 50 схем и 3 рисунка. Список литературы содержит ссылки на 166 работ.

Во введении обоснована актуальность работы, цель, поставленные задачи научного исследования, научная новизна, практическая значимость, личный вклад автора, а также апробация результатов работы.

Литературный обзор включает анализ литературных данных по основным современным методам синтеза сложных эфиров карбоновых кислот, амидов и имидазолинов. Обзор литературы в достаточной мере создает предпосылки к последующим задачам по синтезу новых как ранее не описанных производных карбоновых кислот, так и новых методов синтеза известных соединений с использованием реакций этерификации, амидирования, а также конденсации с различными этилендиаминами. Это говорит об умении диссертанта логично и грамотно обобщать данные, представленные в оригинальных источниках. Обзор литературы обобщает сведения из 166 источников и изложен на 30 страницах машинописного текста.

Вторая глава диссертационной работы посвящена обсуждению полученных результатов, является логическим продолжением литературного обзора. Она полностью отражает ход проделанной работы и выводы по диссертации. Данный раздел диссертации демонстрирует важные с научной и практической точек зрения результаты, подтверждающие успешность решения всех поставленных исследовательских задач. Достоинством указанной главы диссертации является подробные описания и обсуждения методов компьютерного прогнозирования биологической активности с использованием современных компьютерных программ, которые позволяют предсказать потенциальную биологическую активность полученных соединений и отсеять менее перспективные соединения, снизив затраты времени и ресурсов. Это говорит о высокой научной квалификации диссертанта.

В экспериментальной части (третья глава диссертационной работы) приведены методики синтеза новых соединений, представленных в диссертационной работе. Материал представлен аккуратно и в удобной для

восприятия форме. Постановка эксперимента и интерпретация полученных результатов, свидетельствует о высокой научной квалификации диссертанта.

Список используемой литературы содержит 166 ссылок на зарубежные и отечественные рецензируемые журналы, в том числе написанные за последние пять лет.

В целом, диссертационная работа соответствует поставленным целям и является законченным научным исследованием, соответствует требованиям ВАК.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, сформулированные в диссертационной работе Хуснутдиновой Н.С., обоснованы и в полной мере согласуются с современными представлениями в области органической химии. Выводы полностью отражают суть работы. Результаты проделанной работы Хуснутдиновой Н.С., дополняют синтетический потенциал фармакозначимых карбоновых кислот и спиртов, содержащих 1,3-диоксацикловый фрагмент:

1. Осуществлен синтез сложных эфиров на основе фармакозначимых карбоновых кислот и первичных, вторичных спиртов, в том числе содержащих гетероциклический фрагмент в условиях окислительной этерификации. Показано, что активация карбоновой кислоты *insitu* делает предложенный метод отличной альтернативой известным процедурам этерификации и полезным для синтеза сложных природных продуктов.

2. Показано, что предложенный метод позволяет проводить селективную этерификацию первичных спиртов в присутствии более затрудненных гидроксильных групп с высокой селективностью, что может представлять интерес для синтеза полифункционализированных субстратов. Данный подход позволил получить (1,3-диоксолан-4-ил)метил-2-феноксиацетат исходя из неразделимой смеси формалей глицерина.

3. На основе химических трансформаций малеопимаровой и абетиновой кислот по карбоксильной группе предложен удобный метод синтеза гибридных молекул производных дитерпеновых кислот-1,3-диоксациклоалканов.

4. Конденсацией ароматических карбоновых кислот с этилендиамином в присутствии катионообменной смолы КУ-2/8 в качестве катализатора синтезированы 2-замещенные 4,5-дигидро-1H-имидазолы. Показано, что полученные соединения вступают в реакцию N-алкилирования 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном или 2-бромметил-1,3-диоксоланом приводя к замещенным имидазолинам, содержащих карбо- и гетероциклический фрагменты.

5. Изучена цитотоксическая, антикоагуляционная, антиагрегационная и противомикробная синтезированных соединений, содержащих гем-дихлорциклопропановый и/или 1,3-диоксановый фрагмент. Среди полученных веществ высокую биологическую активность.

Строение синтезированных новых аддуктов надёжно доказано при комплексном использовании физико-химических методов (масс-спектрометрия, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопия), что свидетельствует о **высокой степени достоверности полученных результатов.**

Теоретическая значимость диссертационной работы автора

Оценивая научную значимость диссертационной работы, необходимо отметить, что разработаны новые подходы к синтезу комбинированных производных фармакозначимых кислот, в том числе содержащих 1,3-диоксациклоалкановый фрагмент на основе доступных кетонов, диолов, олефинов и диенов.

Практическая значимость работы автора состоит в разработке эффективного метода получения 2,3-дигидроксипропил-2-феноксиацетата и 2-гидрокси-3-(2-оксо-3-феноксипропокси)пропил-2-феноксиацетата – стартового сырья для получения феноксиметилпеницилина или пеницилина V. Кроме того, сформирована библиотека соединений из комбинированных производных фармакозначимых кислот, содержащих различные фармакофорные фрагменты: ацетальный, гем-дихлорциклопропановый, сложноэфирный, амидный и имидазолиновый.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы

Аннотации и опубликованные работы полностью отражают основные положения и выводы диссертационной работы. 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.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в диссертационной работе результаты (окислительная этерификация в условиях реакции Гарегга-Самуэльсона, амидирование ароматических и природных кислот, прямой синтез имидазолинов из карбоновых кислот т. д.), могут быть использованы на химическом факультете Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва),

Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте химии Коми НЦ; УрО РАН (Сыктывкар), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Иркутском институте химии СО РАН (Иркутск), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ; РАН(Казань).

Соответствие диссертационной работы заявляемой 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».

Замечания и пожелания по диссертационной работе и ее автореферату

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет, а имеющиеся, носят частный и рекомендательный характер и никак не снижают ценности выполненного исследования.

1. Недостаточно полно обсуждено влияние структуры изученных соединений на цитотоксическую и биоцидную активность.
2. Для доказательства предложенных механизмов реакции полезно было бы привлечь квантово-химические расчеты.
3. Следовало бы более подробно обосновать выбор методов синтеза эфиров, амидов кислот и замещенных 4,5-дигидро-1Н-имидазолов.

Заключение

На основании изложенного выше, можно сделать заключение, что диссертационная работа Хуснутдиновой Н.С. «Синтез производных ряда карбо- и гетероциклических кислот и оценка биологической активности полученных соединений» является самостоятельным законченным исследованием и по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности и обоснованности научных положений и выводов соответствует п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней» ВАК, утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., а её автор Хуснутдинова Наиля Сабитовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заведующий кафедрой химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С. М. Кирова» (СПбГЛТУ), профессор, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Я, Васильев Александр Викторович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.428.01, и их дальнейшую обработку.

Сайт: <https://spbftu.ru/>

6