

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Хуснутдиновой Наиля Сабитовны

«Синтез производных ряда карбо- и гетероциклических кислот и оценка биологической активности полученных соединений», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. – Органическая химия

Многие лекарственные препараты содержат активное вещество, имеющее сложноэфирную группу, например ацетилсалициловая кислота, фенилсалицилат, бензокаин (анестезин), прокаина гидрохлорид (новокаин) и другие. Традиционный подход к получению подобных соединений заключается в проведении реакций этерификации в жестких условиях, а именно в присутствии сильных кислот или высоких температур, что способствует протеканию нежелательных побочных реакций, приводящих к осмолению реакционной массы и, как следствие, снижению выхода целевых продуктов и затруднение их выделения.

Рассматриваемая кандидатская диссертация Хуснутдиновой Н.С. посвящена изучению закономерностей протекания реакции конденсации различных карбоновых кислот со спиртами, фенолами и аминами при проведении реакции в мягких условиях. С целью получения комбинированных сложных эфиров фармакозначимых кислот в работе закономерно использованы промышленно доступные исходные реактанты (золькеталь, 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропан, глицеролформаль), что является логическим продолжением цикла работ по направленному *N*- и *O*-ацилированию с участием гем-дихлорциклопропанов и циклических ацеталей. Автором найдены условия синтез сложных эфиров с количественным выходом на основе селективной этерификации ароматических карбоновых кислот (в том числе дитерпеновых) со спиртами (первичными, вторичными) в мягких условиях в присутствии промотора на основе системы «трифенилфосфин:йод:имидазол» в соотношении 1.5:1.5:3.3 при комнатной температуре в среде хлористого метилена. В ходе исследования автором установлено, что использование вторичных спиртов в разработанных условиях резко снижает выход целевых эфиров из-за стерических факторов в молекуле спирта. Другой эффективной стратегией получения эфиров карбоновых кислот (абиетиновой и малеопимаровой) является реакция предварительно полученных хлорангидридов карбоновых кислот с алкоголями натрия в среде толуола при комнатной температуре. Несомненным преимуществом данного метода являются высокие выхода целевых продуктов и удаление низкомолекулярного продукта конденсации путем фильтрования реакционной массы. Не менее эффективным оказался синтез гибридных молекул на основе реакции хлорангидридов карбоновых кислот с *N*-нуклеофилами в присутствии эквимольного количества триэтиламина с селективным получением карбоксаминов. Автором показано, что при использовании *N,N*-бинуклеофила с ароматическими карбоновыми кислотами в реакции конденсации в присутствии в качестве катализатора катионообменной смолы КУ-2/8 образуются преимущественно 2-замещенные 4,5-дигидро-1*H*-имидазолы.

Безусловно, диссертационная работа производит благоприятное впечатление, т.к. помимо разработанной методологии синтеза библиотеки сложных эфиров фармакозначимых кислот, карбоксаминов, производных имидазола, значительная часть работы посвящена предварительному скринингу полученных соединений на

цитотоксическую, антикоагуляционную, антиагрегационную и противомикробную активности.

Имеются незначительные замечания по материалу, представленному в автореферате.

При оценке цитотоксического действия соединений по отношению к опухолевым (условно-нормальным) клеточным линиям не указан препарат сравнения и не определен индекс селективности (SI).

Возникают вопросы по предполагаемому механизму реакции: по-видимому, на второй стадии реакции не отмечено элиминирование HI, не указан йодид-анион для интермедиата II, комплексный интермедиат III следовало указать в квадратных скобках. Не совсем понятно образование на третьей стадии механизма - трифенилфосфин оксида, из промежуточного линейного ангидрида или из циклического оксафосфетана по типу реакции Виттига?

Имеются опечатки, например, в таблице 1 автореферата, неверно указана структура эфира 7d, интермедиат III «фосфонийкарбоксилатная соль» – назван некорректно.

По моему мнению, работа в целом актуальна и содержит новые данные по синтезу комбинаторного ряда производных фармакозначимых кислот (сложных эфиров, амидов, имидазолинов), а также по первичному скринингу биологической активности полученных соединений с выявлением закономерности «структура-активность». Считаю, что диссертационная работа по своей научной новизне, практической и теоретической значимости полученных результатов и их достоверности полностью удовлетворяет предъявляемым требованиям к кандидатским диссертациям, и соответствует пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 г.), и ее автор, **Хуснутдинова Н.С.**, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Кандидат химических наук
(02.00.03 – Органическая химия и
02.00.15 – Кинетика и катализ),
старший научный сотрудник
лаборатории молекулярного дизайна
и биологического
скрининга веществ-кандидатов для
фарминдустрии Института
нефтехимии и катализа УФИЦ РАН
(ИНК УФИЦ РАН)



Ахмадиев Наиль
Салаватович

Адрес: 450075, г. Уфа, проспект Октября, 141;
Моб. тел. 8-962-521-64-92; e-mail: nail-ahmadiev@mail.ru
5 декабря 2025 г.

Подпись Ахмадиева Наиля Салаватовича заверяю

Ученый секретарь
ИНК УФИЦ РАН



Павлова И.Н.