

Председателю диссертационного совета

24.1.218.02 при УФИЦ РАН

д-ру хим. наук, проф. Хурсану С.Л.

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.02
по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени кандидата наук на базе Федерального государственного бюджетного
научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

от «13» ноября 2023 года по ознакомлению с диссертационной работой

Саяхова Расуля Рустэмовича, представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия

Председатель комиссии – д-р хим. наук, проф. Валеев Фарид Абдуллович

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Ахметова Внира Рахимовна

д-р хим. наук, проф. Зорин Владимир Викторович

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.02, ознакомившись с диссертационной работой младшего научного сотрудника лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Саяхова Расуля Рустэмовича на тему «Синтез сложнэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Кислородсодержащие конъюгаты растительных тритерпеноидов, в особенности с макролидами, могут обладать уникальной биологической активностью. В литературе имеются данные о положительном влиянии сложнэфирных фрагментов в молекулах природных соединений на проявление противовирусной, противовоспалительной, анальгетической и антимикробной активности. Благодаря этому, соединения конъюгатного типа находят все более широкое применение в медицине при изучении механизмов

действия и *создании* кардио- и психотропных средств, разработке антимикробных, противопаразитных, противоопухолевых препаратов и т.д. В этом плане теоретический и практический интерес представляют производные тритерпеноидов (бетулина, аллобетулина, бетулиновой и бетулоновой кислот) ввиду их высокой реакционной способности и применения в медицинской практике в качестве противовоспалительных, противоопухолевых, противовирусных и других средств. Большинство работ выполнено в области синтеза сложноэфирных конъюгатов, состоящих из одного фрагмента тритерпена и одного или двух фрагментов карбоксильных линкеров. Известно лишь три исследования, в которых из бетулина и бетулоновой кислоты получали макроциклические соединения по кольцам Д и Е, и одно – по синтезу конъюгатов с двумя тритерпеновыми фрагментами. В этой связи, исследования по синтезу модифицированных молекул тритерпеноидов, имеющих сложноэфирные ациклические и макроциклические фрагменты, являются актуальными.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад Саяхова Р.Р. состоял в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении синтетических экспериментов, разработке методик синтеза новых соединений, выделении и очистке синтезированных веществ, идентификации структуры соединений физико-химическими методами анализа и интерпретации полученных результатов; формулировке основных научных выводов; представлении результатов работы на конференциях; подготовке материалов к публикации в научных журналах. Все данные и результаты, представленные в диссертационной работе, принадлежат автору и получены им лично.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность представленных результатов обеспечена высоким методическим уровнем проведения работы и основана на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с применением современного испытательного и аналитического оборудования, и статистической обработке полученных результатов. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H -, ^{13}C - ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии.

4. Научная новизна и практическая значимость

Предложен хемоселективный метод синтеза 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена окислением бетулина с использованием реагента Кори и трисацетоксиборгидрида натрия.

Предложен экологически чистый метод без использования наиболее популярных токсичных окислителей на основе Cr (VI) получения бетулоновой и бетулиновой кислот

используя реагент Сверна, хлорит натрия в фосфатном буфере в присутствии перекиси водорода и диизобутилалюминийгидрида.

Разработан препаративно удобный селективный метод получения 19 β ,28-эпокси-5 β -метил-А-нео-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ена – продукта тандемной перегруппировки бетулина под действием TiCl₄ в хлороформе с выходом до 95%, а так же эффективный способ получения аллобетулина из бетулина под действием безводного хлорида железа (III).

Предложена эффективная окислительная система надмуравьиная кислота/хлористый метилен для синтеза 29-нор-20-О-формильных производных бетулина. Показано, что введение формильного фрагмента в 29-положение ингибирует окисление циклогексанового фрагмента по кольцу А в соответствующие оксепаноны.

Полученный новым методом 2,17 β -дициано-3,4-секо-3,28-динорлула-4(23),20(29)-диен показал новую полиморфную структуру кристалла - молекулы образуют стопки вдоль оси а за счет бифуркатных С–Н...N (C27–H27b...N2 и C16–H16b...N2) водородных связей, эти данные внесены в Кембриджский банк структурных данных.

Модифицирован метод синтеза 19 β ,28-эпокси-3,4-секо-18 α -олеанан-4(23)-ен-3-овой кислоты путем окислительного раскрытия кольца А, впервые синтезированы 3,4-секопроизводные (19 β ,28-эпокси-3,4-секо-23-нор-18 α -олеанан-3,4-диовая кислота, 19 β ,28-эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо-18 α -олеанан, 19 β ,28-эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо-23-нор-18 α -олеанан) из аллобетулина: из 3,4-секодиолов впервые получены два тритерпеновых макродилактона по кольцу А в которых тритерпеновый фрагмент был модифицирован путем раскрытия кольца А и далее превращен в 3,4-секодиол или 3,4 норсекодиол, который далее вовлекался в этерефикацию с себаценовой кислотой, давая целевые макроциклические продукты.

Установлены следующие закономерности «структура-активность»: показано, что наличие двух сложноэфирных фрагмента повлияло на повышение противораковой активности в случае α,ω -дикетодиэфиров.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные научные результаты диссертации изложены в 11 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в системах Web of Science и Scopus.

Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней, выполнены.

Наиболее значимыми являются следующие работы (не более 5):

1. Синтез [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами / Яковлева М.П., Выдрина В.А., **Саяхов Р.Р.**, Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю. // Журнал органической химии. – 2021. – Т.57. – №11. – С.1624-1632.
2. Synthesis of α,ω -diketodiesters from betulin / Vydrina V.A., **Sayakhov R.R.**, Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Y., Zileeva Z.R., Talipov R.F. // Chem. Nat. Compd. – 2021. – Т.57. – №4. – P. 706-711
3. Молекулярная и кристаллическая структура 2,17 β -дициано-3,4-секо-4(23),20(29)-лупадиена / **Саяхов Р.Р.**, Медведева Н.И., Яковлева М.П., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Ишмуратов Г.Ю. // Журнал структурной химии. – 2022. – Т.63. – №12. – С.102776.
4. Synthesis of ibuprofen conjugates with betulin, allobetulin, and betulinic acid / Yakovleva M.P., **Sayakhov R.R.**, Saitov K.M., Medvedeva N.I., Vydrina V.A., Yunusova G.A., Gorshunova R.V., Ishmuratov G.Yu. // Chem. Nat. Compd. – 2022. – Т.58. – С.679-683.
5. Synthesis of betulonic and betulinic acids from betulin / Yakovleva M.P., Vydrina V.A., **Sayakhov R.R.**, Ishmuratov G.Yu. // Chem. Nat. Compd. – 2018. – V.54. – С.795-797.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная соответствует отрасли науки «Химические науки» и паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам:

1. Выделение и очистка новых соединений;
2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования;
7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»;

7. Ценность научных работ соискателя

Полученные в диссертационной работе новые результаты соответствуют фундаментальным направлениям развития современного органического синтеза. Осуществлены синтезы ранее неизвестных ациклических и макроциклических конъюгатов природного тритерпеноида бетулина и его производных, в том числе фармакологически активных. Разработаны модифицированные синтезы субстратов: 3-оксо-28-гидроксилуп-20(29)-ена, аллобетулина, бетулоновой и бетулиновой кислот. Найдены условия хемоселективной функционализации изопропиледенового фрагмента бетулина и его производных до соответствующих нор-формиатов при окислении большим избытком надмуравьиной кислоты в CH_2Cl_2 . Разработаны эффективные синтезы α,ω -дикетодиэфиров – [2+1] конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами и соответствующими им дибромидами и 3-оксо-28-гидроксилуп-20(29)-ена с α,ω -дикарбоновыми кислотами и их хлорангидридами. Осуществлены синтезы двух макроциклических конъюгатов по кольцу А из аллобетулона: 19 β ,28'-эпокси-3',4'-секо-18 α -олеанан-3',4'-диового и 19 β ,28'-

эпокси-3',4'-секо-23'-нор-18' α -олеанан-3',4'-диового эфиров себациновой кислоты. Разработанные методики химических превращений бетулина и его производных могут найти применение в синтетической органической химии.

8. Проверка диссертации на наличие заимствованного материала без ссылки на авторов

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что говорит о соблюдении требований, установленных **пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней**. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 81.98 %, включая корректное цитирование (0.28 %) и самоцитирование (20.05 %). Заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация Саяхова Расуля Рустэмовича «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, соответствует профилю диссертационного совета 24.1.218.02 и представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п.п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. В диссертации отсутствуют достоверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования. Текст диссертации, представленной в диссертационный совет 24.1.218.02, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации (www.ufaras.ru). Диссертация Саяхова Расуля Рустэмовича «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных» может быть принята диссертационным советом 24.1.218.02 к защите по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:

Глушкова Владимира Александровича – доктора химических наук, доцента, старшего научного сотрудника лаборатории биологически активных соединений «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (ИТХ УрО

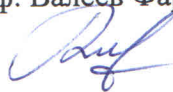
РАН); 614068, г. Пермь, ул. Академика Королева, д. 3; сайт: <http://www.itcras.ru/>; e-mail: glusha55@gmail.com; +7 (342)2378266; директор ИТХ УрО РАН Стрельников Владимир Николаевич.

Зайнашева Альберта Тимербаевича – кандидата химических наук, доцента кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»; 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел.: +7 (347) 264-87-69; сайт: <https://rusoil.net/>; e-mail: z.albert.t@mail.ru; ректор УГНТУ, к.т.н. Баулин Олег Александрович.

Рекомендовать ведущую организацию:

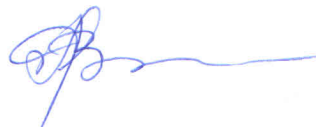
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирская область, город Новосибирск, улица Академика Лаврентьева, дом 9; факс: +7 (383) 330-97-52; тел.: +7 (383) 330-88-50, +7 (383) 330-88-78; e-mail: benzol@nioch.nsc.ru; сайт: www.nioch.nsc.ru; директор ФГБУН НИОХ СО РАН – д.ф.-м.н., проф. Багрянская Елена Григорьевна.

Председатель комиссии – д-р хим. наук, проф. Валеев Фарид Абдуллович



Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Ахметова Внира Рахимовна



д-р хим. наук, проф. Зорин Владимир Викторович



«13» ноября 2023 г.

Заключение

о допустимости выявленного объема текстовых совпадений между текстом диссертации и источниками, авторство которых установлено, для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной (квалификационной) работы по диссертации Саяхова Расуля Рустэмовича, выполненной на тему: «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Экспертная комиссия в составе

председателя комиссии – д-ра хим. наук, проф. Валеева Фариды Абдулловича,
членов комиссии д-ра хим. наук, проф. Ахметовой Вниры Рахимовны, д-ра хим. наук, проф. Зорина Владимира Викторовича

рассмотрела представленный для проведения экспертизы комплект документов в составе:

1. Полный текст диссертации в электронном виде.
2. Распечатка текста диссертации.
3. Автоматический отчет системы «Антиплагиат» о выявленных текстовых совпадениях с указанием ссылок на источники совпадающих фрагментов.

Отчет о выявленных текстовых совпадениях и о количественно оцененной степени близости каждого выявленного совпадения, проведенной в системе Антиплагиат (www.antiplagiat.ru) выявил 18.02 % текстовых совпадений. Содержательная экспертиза текстовых совпадений с учетом ссылок на источники совпадающих фрагментов, детальной информации о совпадающих фрагментах показала, что выявленные совпадения представляют собой цитаты собственных материалов и корректное цитирование источников, с указанием ссылок на них.

Таким образом, на основании анализа информации о совпадающих фрагментах, их источниках и количества оцененной степени близости каждого выявленного совпадения комиссия постановила, что выявленный объем текстовых совпадений 18.02 % допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Саяхова Расуля Рустэмовича, выполненная на тему «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, может считаться полностью оригинальной работой.

Приложение: Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его

производных», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (система антиплагиат www.antiplagiat.ru).

Пояснения к автоматическому отчету:

1. Источники № 01, 02, 03, 04, 05, 07, 08, 10, 12, 13, 14, 17, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 36, 40, 41, 43, 45, 59, 60, 73, 96 — ссылки на публикации автора диссертации за время выполнения диссертации.
2. Источник № 15, 29, 31, 33, 111, 114, 125, 127— является ссылками на научную литературу по данной тематике, оформленные по ГОСТ.
3. Источники № 06, 09, 11, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 27, 32, 34, 35, 37, 38, 39, 42, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 71, 72, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 89, 91, 93, 95, 104, 106, 109, 115, 118— содержат общепринятые аббревиатуры и расшифровки, часто употребляемые фразы и словосочетания, не являющиеся предметом авторской работы.

Председатель комиссии – д-р хим. наук, проф. Валеев Фарид Абдуллович

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Ахметова Внира Рахимовна

д-р хим. наук, проф. Зорин Владимир Викторович

Председатель диссертационного совета 24.1.218.02

д-р хим. наук, проф.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02

д-р хим. наук, проф.



Хурсан С.Л.

Шарипов Г.Л.

«13» ноября 2023 г.