

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор биологических наук  
Мартыненко В.Б.

«10» \_\_\_\_\_ 2023 г.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
Уфимского федерального исследовательского центра  
Российской академии наук**

Диссертация «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных» выполнена в Уфимском институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, в лаборатории биорегуляторов насекомых.

В период подготовки диссертации с 01.10.2018 по 30.09.2022 соискатель Саяхов Расуль Рустэмович обучался в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИЦ РАН). С апреля 2019 года Расуль Рустэмович работал младшим научным сотрудником в лаборатории биорегуляторов насекомых, с июля 2022 года по настоящее время работает в должности 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 (УФИХ УФИЦ РАН).

В 2018 году Саяхов Расуль Рустэмович окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» с освоением программы магистратуры по специальности 04.04.01 Химия, после чего поступил в аспирантуру УФИЦ РАН по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) образовательной программы: Органическая химия, которую окончил в 2022 году с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Справка №56/6542 о сдаче кандидатского экзамена по специальности 1.4.3. Органическая химия и по дисциплинам: история и философия науки (химические науки), иностранный язык (английский язык) выдана 29 июня 2023 года Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы».

**Научный руководитель** – Выдрина Валентина Афанасиевна, кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение.

#### **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Саяхова Расуля Рустэмовича является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-11, 13, 14 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №

842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям.

### Основные научные результаты, полученные соискателем

В ходе выполнения диссертационной работы получены следующие результаты:

Выполнено систематическое исследование подходов к синтезу ациклических и макроциклических конъюгатов из производных бетулина с природными дикарбоновыми кислотами и соответствующими  $\alpha,\omega$ -диолами.

Впервые осуществлен синтез двух тритерпеновых макроциклических дилактонов по кольцу А на основе первично-вторичного и первично-третичного диолов – 3,4-секопроизводных аллобетулона.

Осуществлен хемоселективный метод синтеза 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена с использованием реагента Кори и триацетоксиборгидрида натрия.

Разработан экологически чистый модифицированный метод получения бетулоновой и бетулиновой кислот используя реагент Сверна, хлорит натрия в фосфатном буфере в присутствии перекиси водорода и диизобутилалюминийгидрида.

Установлено, что под действием  $TiCl_4$  в хлороформе селективно образуется 3-изопропил-А-нео-5 $\beta$ -метил-25-нор-19 $\beta$ ,28-эпокси-А-нео-18 $\alpha$ -олеан-9(10)-ен, а использование безводного хлорида железа (III) позволяет получить аллобетулин из бетулина с выходом более 80%.

Выявлены условия преимущественного образования 29-нор-20-О-формильных производных бетулина при использовании большого количества (более 100 экв.) окислительной системы  $HCOOH/H_2O_2$  в  $CH_2Cl_2$ . Показано, что введение формильного фрагмента в 20-положение ингибирует окисление циклогексанового фрагмента по кольцу А в соответствующие оксепаноны.

Личный вклад Саяхова Р.Р. состоит в выполнении всего объема экспериментальных исследований, обработке и обсуждении

экспериментальных результатов, подготовке данных для научных публикаций, апробации результатов и написании работы.

### **Достоверность полученных результатов**

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.

### **Научная новизна полученных результатов**

В работе **впервые** получены следующие результаты:

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

Предложен экологически чистый метод получения бетулоновой и бетулиновой кислот используя реагент Сверна, хлорит натрия в фосфатном буфере в присутствии перекиси водорода и диизобутилалюминийгидрида.

Разработан препаративный селективный метод получения 3-изопропил-А-нео-5 $\beta$ -метил-25-нор-19 $\beta$ ,28-эпокси-А-нео-18 $\alpha$ -олеан-9(10)-ена – продукта трехступенчатой перегруппировки бетулина под действием  $TiCl_4$  в хлороформе, 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-дициано-3,4-секо-4(23),20(28)-лупадиена показал новую полиморфную структуру кристалла, внесенную в Кембриджский банк структурных данных.

Впервые осуществлен синтез двух макроциклических дилактонов на основе первично-вторичного и первично-третичного диолов – 3,4-секопроизводных аллобетулона.

### **Практическая значимость результатов**

Разработан эффективный метод получения 3-изопропил-А-нео-5 $\beta$ -метил-25-нор-19 $\beta$ ,28-эпокси-18 $\alpha$ -олеан-9(10)-ена под действием  $TiCl_4$  в среде кипящего  $CHCl_3$ .

Предложена модифицированный метод синтеза [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с  $\alpha,\omega$ -диолами по Стегличу с каталитической системой ДМАП - ДМАП $\cdot$ НСl.

Разработан селективный метод получения 29-норформильных производных бетулина (бетулоновая кислота, 3-кето 28-моноацетата, 3,28-диацетата, бетулоновый альдегид, 3-А-гомо-3-А-аза-3-оксо-17-циано-20(29)-лупен) в системе  $HCOOH$ ,  $H_2O_2$ ,  $CH_2Cl_2$ . Предложен одnoreакторный трехстадийный метод синтеза 3,4-секо-23-нор-4-формил-3-кислоты из аллобетулона с использованием вышеупомянутой системы с добавлением серной кислоты.

Ди-3-оксолуп-20(29)-ен-28-иловый эфир декандиовой кислоты оказался умеренно активным в отношении карциномы легкого А-549 ( $IC_{50}$   $49.1 \pm 4.78$  мкМ,  $p=0.002$ .)

Бетулин и бетулоновая кислота показали активность в отношении мембранотропных и митохондриально-направленных действий.

### **Полнота изложения материалов диссертации**

#### **в опубликованных работах**

По материалам работы опубликовано 10 статей в журналах, входящих в международные базы данных Web of Science, Scopus, 3 статьи в журналах,

индексируемых в базе данных РИНЦ и тезисы 11 докладов всероссийских и международных конференции.

### Основные публикации по теме диссертации:

1. Синтез [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с  $\alpha,\omega$ -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.  $\text{TiCl}_4$  – an effective catalyst for transformation of betulin into A-neo-3-isopropyl-19 $\beta$ ,28-epoxy-18 $\alpha$ -olean-9(10)-ene / **Sayakhov R.R.**, Medvedeva N.I., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Y. // Chem. Nat. Compd. – 2021. – Т.57. – №6. – С.1167-1168.
3. Vydrina V.A., Sayakhov R.R., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Y., Zileeva Z.R., Talipov R.F. Synthesis of  $\alpha,\omega$ -diketodiester from betulin// Chem. Nat. Compd. – 2021. – Т.57. – №4. – P.706-711
4. Молекулярная и кристаллическая структура 2,17 $\beta$ -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.
5. 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.
6. Reaction of betulonic acid with m-chloroperbenzoic acid in methylene chloride / Yakovleva M.P., **Sayakhov R.R.**, Medvedeva N.I., Ishmuratov G.Yu. // Chem. Nat. Compd. – 2022. – Т. 58. – P.984-985.
7. Перегруппировка бетулина по Вагнеру-Меервейну в присутствии кислот Льюиса / **Саяхов Р.Р.**, Медведева Н.И., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Ишмуратова Н.М. // Вестник Башкирского университета. – 2021. – Т.26. – №2. – С.408-413.
8. Синтез конъюгатов аллобетулина с непредельными кислотами / Яковлева М.П., Выдрина В.А., **Саяхов Р.Р.**, Медведева Н.И., Хафизов А.Р., Ишмуратов Г.Ю. // Бутлеровские сообщения. – 2020. – Т.62. – №4. – С.26-31.
9. Synthesis of betulonic and betulinic acids from betulin / Yakovleva, M.P., Vydrina, V.A., **Sayakhov, R.R.** [et al.] // Chem. Nat. Compd. – 2018. – V.54. –С.795-797.

10. Синтез конъюгатов бетулина с цитронелловой и гераниевой кислотами / Выдрин В.А., Саяхов Р.Р., Яковлева М.П. / Известия Уфимского научного центра РАН // – 2019. – № 4. – С. 35-40.

### Соответствие содержания диссертации паспорту специальности


Диссертационная работа Саяхова Расуля Рустэмовича соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно по пункту 1 (выделение и очистка новых соединений), пункту 3 (развитие рациональных путей синтеза сложных молекул) и пункту 7 (выявление закономерностей типа «структура-свойство»).

Диссертация «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных» Саяхова Расуля Рустэмовича рекомендуется к представлению к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 38 человек. Результаты голосования: «за» – 38 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 3 от 3 июля 2023г.

Председатель объединенного научного семинара УФИХ УФИЦ РАН, д.х.н.

 Хурсан С.Л.

Секретарь объединенного научного семинара УФИХ УФИЦ РАН, к.х.н.

 Юсупова А.Р.