

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Саяхова Расуля Рустэмовича «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Модификация вторичных метаболитов растений с целью получения новых эффективных лекарственных кандидатов является одним из направлений медицинской химии. Поэтому диссертационная работа Р.Р.Саяхова, посвященная синтезу новых производных бетулина **безусловна актуальна**. В начале двухтысячных проф., д.х.н. Г.Ю.Ишмуратов и д.х.н. М.П.Яковлева конденсацией разнообразных дикетодиэфиров с гидразингидратом или дигидразидами малоновой, янтарной, глутаровой и адипиновой кислот с выходами 40-55% синтезировали большую серию 15-, 17-, 20-, 22÷25-членных макролидов с азинными или гидразидными фрагментами [*Макрогетероциклы* 2011, 4 (4), 270-310]. Диссертант решил использовать эту же методологию и глобальной целью своей диссертационной работы определил синтез дикетодиэфиров бетулина и их последующую макроциклизацию. Однако почему-то свои исследования Р.Р.Саяхов начал с модификации известных методов получения простейших производных бетулина, которые в целевых синтезах в дальнейшем не использовались. Так диссертантом были разработаны **новые методы** синтеза бетулоновой и бетулиновой кислот, первая из которых получалась последовательным окислением по Сверну, а затем – хлоритом натрия в фосфатном буфере в присутствии пероксида водорода и диизобутилалюминийгидрида, а вторая – низкотемпературным восстановлением полученной бетулоновой кислоты ДИБАГ в хлористом метиле. Изамеризацией бетулина по Вагнеру-Меервейну в присутствии безводного хлорида железа (III) с выходом 80% был получен **новым способом** аллобетулин. Для получения 3-оксобетулина был предложен **новый** трехстадийный подход, заключающийся в окислении бетулина по Кори в бетулоновый альдегид и его последующем хемоселективным восстановлением *триацетоксиборгидридом* натрия. В этом месте автореферата хотелось бы видеть преимущество предложенных диссертантом новых методов над уже известными. Следует отметить, что, кроме модификации методов синтеза известных соединений, диссертанту принадлежат и оригинальные разработки, также свидетельствующие о **практической значимости** работы. Так, например, им предложена оригинальная методика синтеза 29-*нор*-20-*О*-формильных производных бетулина, заключающаяся в хемоселективном окислении изопропиледенового фрагмента бетулина или его производных большим избытком надмуравьиной кислоты в хлористом метиле.

Что касается целевых биядерных дикетодиэфиров бетулина, то Р.Р.Саяхов их успешно синтезировал, причем несколькими способами, наиболее оптимальным из которых (выходы целевых продуктов около 80%) оказалась [2+1]-конденсация бетулоновой кислоты с α,ω -дибромалканами в ДМФА при использовании двукратного избытка кислоты и эквимолярного ей количества поташа. А вот макроциклизовать их по методике, разработанной д.х.н. Г.Ю.Ишмуратовым и д.х.н. М.П.Яковлевой, диссертанту не удалось. Тогда для достижения поставленной цели – синтеза макроциклических дилактонов бетулина – он пошел нетривиальным и весьма трудоемким путем, решив макроциклизовать 3,4-*секо*-производные аллобетулина с двумя терминальными карбоксильными или гидроксильными группами. Для этого диссертант сначала синтезировал описанную ранее 19 β ,28-эпокси-3,4-*секо*-18 α -олеанан-4(23)-ен-3-овую кислоту **55**, применив свой оригинальный подход – окисление аллобетулона смесью муравьиной кислоты и гидроксида водорода в хлористом метиле в присутствии 50% серной кислоты – позволивший получить **55** с 80% выходом, а затем окислил её по Джонсу до неизвестной ранее 19 β ,28-эпокси-3,4-*секо*-23-*нор*-18 α -олеанан-3,4-диовой кислоты **50**, представляющей собой стартовую двухосновную карбоновую кислоту для последующей макролактонизации на 19 β ,28-эпокси-3,4-*секо*-олеанановом каркасе. Далее диссертант, подвергнув *секо*-кислоту **55** низкотемпературному

озонолизу с последующей обработкой ледяной уксусной кислотой, получил с выходом 92% кетокислоту **57**, восстановление кислородсодержащих функций которой алюмогидридом лития привело ещё к одному стартовому соединению для макролактонизации – 19 β ,28-эпокси-3,4-дигидрокси-**3,4-секо-23-нор-18 α -олеанану 48**. К сожалению, макроциклизовать дикислоту **55** опробованной ранее реакцией с α,ω -дибромалканами в ДМФА в присутствии поташа диссертанту не удалось. Но макроцикл из 3,4-диола **48** он всё-таки получил, причем с сумасшедшим для макроциклов выходом 41%, покрутив диол неделю с себаценовой кислотой в сухом хлористом метиле в присутствии ДЦК и ДИМАП!

В общем **поставленные цели были достигнуты**: впервые были синтезированы биядерные дикетодиэфиры бетулина, несколько 3,4-секо-производных аллобетулона, в том числе два макроциклических дилактона, были разработаны новые методики получения бетулиновой и бетулоновой кислот, аллобетулина, его нескольких 3,4-секо-производных, 3-оксобетулина и ряда 29-нор-20-О-формильных производных бетулина. Всё перечисленное свидетельствует о **научной новизне и практической значимости диссертационной работы Р.Р.Свяхова**.

Не считая нескольких опечаток, к автореферату имеется одно замечание, а именно – до безобразия мелкие номера соединений!

На основании вышеизложенного считаю, что диссертация Саяхова Расуля Рустэмовича «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития органической химии. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Саяхов Расуль Рустэмович, является высококвалифицированным специалистом в области органического синтеза и заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Катаев Владимир Евгеньевич

Катаев

12.01.2024

доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия),
профессор (специальность 1.4.3. Органическая химия)

E-mail: kataev57@yandex.ru

тел. (843) 273-93-65

Главный научный сотрудник лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений
Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова – обособленного структурного
подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный
исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Россия, Республика Татарстан, 420088, Казань, ул. Арбузова, 8

тел.: (843) 273-93-65

E-mail: arbuzov@iopc.ru

www.iopc.ru

Я, Катаев Владимир Евгеньевич, **согласен** на включение моих персональных данных в
аттестационное дело и их дальнейшую автоматизированную обработку.



Подпись *Катаев В.Е.*
Завещаю *Мат. д.р. Кис*
Анисимова Е. В.
"12" января 2024г.