

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской
академии наук
д.ф.-м.н., профессор

Багрянская Е.Г.

26 » января 2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Саяхова Расуля Рустэмовича

**«Синтез сложнэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов
бетулина и его производных»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
(специальность 1.4.3. Органическая химия)

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ

Важнейшей проблемой современной органической химии является разработка методов хемо- и стереоселективных превращений полифункциональных органических соединений. При этом следует отметить возрастающую популярность направления по созданию лекарственных препаратов на основе растительных веществ, в частности, пентациклических тритерпенов (бетулина, бетулиновой, урсоловой, олеоноловой и глицирретовой кислот). Синтетический интерес к этим соединениям обусловлен, прежде всего, наличием простых методов их выделения из сырья, разнообразной биологической активностью и низкой токсичностью.

В ряду эффективных методов модификации лупановых тритерпеноидов внимание привлекают окислительные превращения, поскольку они обеспечивают селективные подходы к новым синтонным компонентам, в частности, к гидроксилзамещенным и нор-производным природных метаболитов и создают дополнительные возможности для химической модификации структуры. Актуальность представленной Р.Р. Саяховым

диссертационной работы очевидна, так как изученные химические модификации доступного пентациклического лупанового тритерпеноида бетулина и его производных позволили предложить синтезы ряда ценных полифункциональных субстратов, бис-конъюгатов и макролидов, что существенно повышает возможности создания новых селективных фармакологически перспективных соединений.

Работа Саяхова Р.Р. выполнялась в соответствии с планами НИР УФИХ УФИЦ РАН, при поддержке грантов РФФИ и РФФИ Аспиранты. Все это подчеркивает актуальность проведенного исследования.

2. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ, ИМЕЮЩИЕ НАУЧНУЮ И ПРАКТИЧЕСКУЮ ЗНАЧИМОСТЬ

На основе бетулина разработаны модифицированные методы получения синтетически и фармакологически важных субстратов: 3-оксо-28-гидроксилуп-20(29)-ена, бетулиновой и бутулоновой кислот, аллобетулина, 19 β ,28-эпокси-3,4-секо-18 α -олеанан-4(23)-ен-3-овой кислоты и ряда 29-*нор*-20-*О*-формильных производных бетулина. Осуществлен синтез [2+1]-конъюгатов 3-оксо-28-гидроксилуп-20(29)-ена с дикарбоновыми кислотами различной структуры и конъюгатов бетулоновой кислоты с рядом α,ω -диолов и α,ω -дибромидов, а также макролидов из 3,4-секопроизводных аллобетулина.

3. СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ЗАЯВЛЕННОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Выполненная диссертационная работа Саяхова Р.Р. соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

4. ОБЩАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ, СТЕПЕНИ ЕЁ ЗАВЕРШЕННОСТИ И КАЧЕСТВА ОФОРМЛЕНИЯ

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов работы, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Текст работы изложен на 170 страницах машинописного текста, содержит 103 схемы, 8 рисунков и 6 таблиц. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 171 работы. Приложение содержит описание результатов изучения цитотоксичности *in vitro* в отношении опухолевых клеток человека, в частности, мелкоклеточного рака легкого А-549, мембранотропных и митохондриально-направленных свойств некоторых соединений.

В литературном обзоре на тему “Синтез биологически активных сложнэфирных конъюгатов бетулина” (43 стр.) проведен анализ методик получения сложнэфирных конъюгатов бетулина. Обсуждаются результаты 102 научных статей и патентов, из которых более сорока работ опубликовано за последние 10 лет.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов», состоящей из семи органично взаимосвязанных разделов. Первый раздел посвящен разработке практически значимых методик синтеза ключевых субстратов (3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена, 29-нор-20-О-формильных производных бетулина, бетулоновой и бетулиновой кислот и аллобетулина) из бетулина. Привлекают также внимание тщательно изученные диссертантом превращения бетулина по Вагнеру-Меервейну в присутствии кислот Льюиса. Здесь практически предложен метод синтеза 19 β ,28-эпокси-5 β -метил-А-нео-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ена. В последующих разделах автор последовательно повествует о выполненных им модификациях указанных тритерпеноидов. Так, в разделах два и три диссертантом изучены условия получения [2+1]-конъюгатов 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена с дикарбоновыми кислотами различной структуры и [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с рядом α,ω -диолов и α,ω -дибромидов.

Значительное внимание автор уделил синтезу макроциклических соединений (макролидов) на основе аллобетулина, а точнее его А-модифицированных производных - 3,4-секодикислоты и α,ω -диолов. На первом этапе модифицирован метод синтеза синтетически перспективной 3,4-секокислоты - 19 β ,28-эпокси-3,4-секо-18 α -олеанан-4(23)-ен-3-овой кислоты. Этот результат был получен при окислении аллобетулина под действием надмуравьиной кислоты (муравьиная кислота и перекись водорода) в присутствии серной кислоты в хлористом метиле. В известном методе использовали мета-хлорнадбензойную кислоту и эфират трехфтористого бора. Хотя макроциклизация из синтезированной далее 3,4-секодикислоты с 1,10-дибромдеканом в изученных условиях не привела к успеху, эти соединения (3,4-секокислота и 3,4-секодикислота) представляют самостоятельный интерес для модификации с введением фармакофорных групп и фрагментов. Успешным подходом к получению макролидов оказалось проведение [1+1]-конденсации 3,4-секо-3,4-дигидрокси-производных аллобетулона с себациновой кислотой. Для синтеза первично-третичного диола использовали двухстадийное превращение аллобетулона. Лактон, полученный реакцией Байера-Виллигера аллобетулона при действии мета-хлорнадбензойной кислоты в хлороформе, восстанавливали литий алюминий гидридом в ТГФ. Конденсация с себациновой кислотой по Стегличу в присутствии ДМАП приводила к смеси макроциклического диэфира и линейного конъюгата (соотношение 2:3). В реакции нового первично-вторичного диола с себациновой кислотой

макроциклический продукт был выделен с выходом 51%. Таким образом, в ходе работы впервые синтезированы терпеноидные макролактоны по кольцу А на основе секо-производных аллобетулина.

Следует отметить грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления строения полученных соединений (ЯМР ^1H и ^{13}C , корреляционные спектры, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА). Это обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов.

Диссертация и автореферат написаны хорошим и грамотным научным языком, аккуратно оформлены и содержат мало опечаток.

Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

Полученные в диссертационной работе результаты можно рекомендовать к использованию в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Уфимском Институте химии УФИЦ РАН (Уфа), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск) и других организациях науки и высшего образования.

5. АПРОБАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПУБЛИКАЦИИ И АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

Научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов исследования подтверждены публикациями 11 научных статей в рецензируемых журналах, в том числе 8 рекомендованных ВАК РФ (все включены в базы данных Web of Science и Scopus). Результаты исследования представлены в тезисах 12 докладов на профильных конференциях. Опубликованные статьи и представление полученных результатов на научных конференциях в полной мере раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

6. ЗАМЕЧАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ И АВТОРЕФЕРАТУ ДИССЕРТАЦИИ

Поводов для принципиальной критики работа Саяхова Р.Р. не вызывает. Вместе с тем, по содержанию диссертации и автореферата возникли некоторые вопросы для обсуждения на заседании диссертационного совета:

1. В статье описан синтез ряда 29-*нор*-20-*О*-формильных производных бетулина путем окислительного расщепления изопропенильной группы в производных бетулина под действием надмуравьиной кислоты. При этом выходы *нор*-формиатов в среде CH_2Cl_2 несколько выше, чем в CHCl_3 (на 12-15%, схема 2.11, 2.13). Не может ли это различие быть вызвано, например, с различным качеством или степенью очистки растворителей?
2. Как авторы устанавливали содержание соединений **10** и **11** в реакционной смеси (схема 2.5, таблица 2.1 стр. 63-64 диссертации и стр. 9,10-автореферата)? Авторы неудачно пишут: “по соотношению сигналов их кратных связей в спектрах ЯМР ^1H ”. Однако следует заметить, что протоны при указанных кратных связях - отсутствуют.
3. В подписи реагентов и условий в схеме 2.3 диссертации (и схеме 3 автореферата) отсутствует реагент триэтиламин (если это окисление по Сверну).
4. Определенные неточности и ошибки содержит список литературы. В собственной работа авторов [115] в диссертации и [4] в автореферате неверно указаны страницы (должно быть Р. 795-797). Стр. ссылка 4 – ошибка в написании цитирования. Присутствуют повторы литературных ссылок, например: [69] = [44]; [70] = [42]; [77] = [62]. В списке собственных работ в автореферате должны быть приведены все соавторы!

Указанные вопросы и замечания не затрагивают сути исследования, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают общую высокую оценку представленного научного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Саяхова Р.Р. полностью соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия и является актуальной и цельной научной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. Диссертация Саяхова Расуля Рустэмовича «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая содержит решение актуальной научно-практической задачи разработки оригинальных методов синтеза ациклических и макроциклических конъюгатов пентациклического лупанового тритерпеноида бетулина и его производных в направлении создания широкого ряда перспективных биологически важных соединений. Представленная работа по своей научной новизне, значимости и объёму полученных данных, отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а её автор, Саяхов Расуль Рустэмович,

заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв подготовлен профессором, доктором химических наук, заведующей лабораторией медицинской химии НИОХ СО РАН Шульц Эльвирой Эдуардовной.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре отдела медицинской химии НИОХ СО РАН (протокол №1 от 24 января 2024 г.), присутствовали 57 чел., в том числе, 23 кандидата и 6 докторов наук). Данный отзыв заслушан и одобрен.

Шульц Эльвира Эдуардовна, доктор химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия), профессор (специальность 02.00.03 - Органическая химия), заведующая лабораторией медицинской химии НИОХ СО РАН, E-mail: schultz@nioch.nsc.ru, тел. +7 (383) 330-8533.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru; тел.: +7 (383) 330-97-52. Сайт: www.nioch.nsc.ru

Я, Шульц Эльвира Эдуардовна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

Подпись

25.01.2024 г.

Подпись д.х.н., проф. Э.Э. Шульц удостоверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



Бредихин Р.А.

« 26 » января 2024 г.