

ОТЗЫВ

официального оппонента
Глушкова Владимира Александровича

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

Основной идеей диссертационной работы Р.Р. Саяхова был синтез конъюгатов бетулина с дикарбоновыми кислотами, содержащими два остатка тритерпеноида, путем реакций этерификации и нуклеофильного замещения. Попутно был решен ряд сопутствующих синтетических задач.

Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия: п. 1 (выделение и очистка новых соединений) и п. 3 (развитие рациональных путей синтеза сложных молекул).

Научная новизна. Найдена эффективная окислительная система: надмуравьяная кислота/хлористый метилен для получения 29-нор-20-О-формильных производных бетулина. Показано, что введение формильного фрагмента в 29 положение ингибирует дальнейшее окисление циклогексанового кольца А в соответствующие оксепаноны.

Разработан новый метод получения аллобетулина перегруппировкой бетулина в хлороформе при комнатной температуре при катализе 10 моль% безводного $FeCl_3$, а также препаративный метод получения 19 β ,28-эпокси-5 β -метил-А-нео-18 α -олеан-9(10)-ена тандемной перегруппировкой бетулина под действие $TiCl_4$ в хлороформе.

Получена новая полиморфная структура 2,17 β -дициано-3,4-секо-3,28-динорлула-4(23),20(29)-диена, внесённая в Кембриджский банк данных.

Модифицирован метод синтеза 19 β ,28-эпокси-3,4-секо-18 α -олеанан-4(23)-ен-3-овой кислоты, впервые синтезированы 3,4-секо-производные: 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.

Получено два новых макродилактона по кольцу А тритерпеноида.

Теоретическая значимость.

Впервые синтезированы α,ω -дикетозэфиры – [2+1]-конъюгаты бетулоновой кислоты с α,ω -диолами и 3-оксо-28-гидроксиуп-20(29)-ена с природными α,ω -дикарбоновыми кислотами, и два тритерпеновых макродилактона по кольцу А из аллобетулина.

Систематически исследована перегруппировка бетулина по действием разнообразных кислот Льюиса (NiCl₂, AlCl₃, CuCl, FeCl₃, BiCl₃, ZnCl₂ и TiCl₄) в среде CHCl₃ при 60°C; показано, что в этих условиях безводный хлорид железа(III) превращает бетулин в аллобетулин, а TiCl₄ дает 19 β ,28-эпокси-А-нео-5 β -метил-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ен (**11**) с выходом 95%.

Разработана новая каталитическая система: муравьиная кислота/H₂O₂/CH₂Cl₂ для селективного синтеза 29-норформилокси-производных бетулина.

Практическая значимость диссертации заключается в обогащении арсенала синтетических методов функционализации тритерпеноидов. Так, предложены новые региоселективные методы синтеза 3-оксо-28-гидроксиуп-20(29)-ена, бетулоновой и бетулиновой кислот, 19 β ,28-эпокси-5 β -метил-А-нео-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ена.

Разработан селективный синтез 29-норформилокси-производных бетулина (бетулоновой кислоты, бетулонового альдегида, 3-оксо-28-ацетоксиуп-20(29)-ена, 3,28-диацетоксиуп-20(29)-ена, 2,17-дициано-3,4-секо-23,29-динор-луп-4(23),20(29)-дена) при действии окислительной системы: муравьиная кислота/H₂O₂/CH₂Cl₂.

Предложен модифицированный метод синтеза [2+1] конъюатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами по Стегличу в каталитической системе ДМАП-ДМАП·НСl.

Обнаружена умеренная цитотоксическая активность у ди-3-оксолуп-20(29)ен-28-илового эфира декандиовой кислоты в отношении клеток карциномы легкого А-549 ($IC_{50} 49.1 \pm 4.78 \mu M$).

У бетулина и бетулоновой кислоты обнаружена мембранотропная активность.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их достоверность. Диссертационное исследование выполнено с привлечением современных физико-химических методов. Это элементный анализ, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, ЯМР 1H и ^{13}C спектроскопия, в том числе с привлечением методик двумерной гомо- и гетероядерной корреляционной спектроскопии (COSY, NOESY, $^1H - ^{13}C$ HMBC, $^1H - ^{13}C$ HSQC). Отрадно традиционное для уфимской научной школы химиков-органиков отнесение сигналов всех углеродных атомов в спектрах ЯМР ^{13}C производных тритерпеноидов.

Диссертация общим объемом 170 страниц построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложения. Диссертация содержит 103 схемы, 8 рисунков и 6 таблиц. Список литературы включает 171 литературный источник российских и зарубежных авторов. В приложении приведены данные о цитотоксической активности и о мембранотропных свойствах новых тритерпеноидов.

Литературный обзор (глава 1, страницы 12-55) посвящен методам функционализации пентациклических тритерпеноидов путем получения сложноэфирных конъюгатов. Обзор логично построен, легко читается, написан прекрасным научным языком. Автор глубоко проработал тему, собрал большое количество источников. В конце обзора сделан вывод о возможных направлениях развития данной тематики, что обусловило дальнейшую экспериментальную работу.

Центральная глава 2 (страницы 56-94) – это обсуждение полученных автором результатов. Эта глава содержит множество схем с описанием проведенных экспериментов, строение новых веществ подтверждается данными физико-химических методов исследования.

В начале экспериментальной работы автор попытался провести ацилирование бетулина дихлорангидридом себаценовой кислоты. При этом была получена неразделимая хроматографически смесь продуктов ацилирования по гидроксигруппам при C-3, C-3; C-3, C-28 и C-28, C-28, соответственно. Стало ясно, что для получения адекватных результатов надо брать тритерпеноид с одной гидроксифункцией. В связи с этим были модифицированы методы синтеза 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена, аллобетулина, бетулоновой и бетулиновой кислот. Попутно была изучена реакционная способность бетулина по отношению к различным кислотам Льюиса в кипящем хлороформе. Было найдено, что безводный FeCl_3 в количестве 10 мольных % является прекрасным катализатором превращения бетулина в аллобетулин, а под действием TiCl_4 бетулин претерпевает сначала перегруппировку в аллобетулин, а затем – дегидратацию в цикле А, с последующей двойной перегруппировкой Вагнера-Мейервейна и образованием 19 β ,28-эпокси-А-нео-5 β -метил-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ена (выход 95%).

Далее, было показано, что перегруппировка по Бекману диоксима бетулонового альдегида ($\text{P}_2\text{O}_5/\text{CHCl}_3$) приводит к 2,17-дициано-3,4-секо-4(23),20(29)-лупадиену (**12**), для которого методом рентгеноструктурного анализа обнаружена новая полиморфная модификация.

Продолжая свои исследования, Расуль Рустэмович разработал окислительную систему $\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ для селективного окисления изопропенильной группы в производных бетулина до 20-формилокси-29-нор-производных, и применил ее к многочисленным производным бетулина. Интересно отметить, что 20-формилокси-29-нор-производные (соединения **18**, **23**, **26**, **28**) обладают весьма высоким отрицательным значением удельного

вращения ($-200\sim 300$ единиц) даже при небольших концентрациях (c 0.01-0.02, CHCl_3). В качестве побочного продукта в этой реакции наблюдалось незначительное (8-10%) образование семичленных лактонов по кольцу А. Было также выяснено, что формильная группа в 29 положении ингибирует окисление циклогексанонового кольца А (вероятно, из-за образования межмолекулярной водородной связи, но этот вопрос еще требует дополнительного изучения).

Далее был осуществлен синтез [2+1] конъюгатов тритерпенового гидроксикетона **5** с дихлорангидридами дикарбоновых кислот C(6)-C(12) в условиях реакции Стеглича (пиридин, 4-диметиламинопиридин), с выходами 40-50%. Другой подход – реакция нуклеофильного замещения калиевых солей упомянутых дикарбоновых кислот с *O*-тозилным производным соединения **5** – оказался более продуктивным (выходы 60-68%). Еще один метод получения [2+1]-конъюгатов – взаимодействие 2 экв. хлорангидрида бетулоновой кислоты с 1 экв. 1,10-дигидроксидекана в пиридине – давал смесь целевого продукта **38** (10%) с моноэфиром **39** (37%), которую разделяли хроматографически. Для оптимизации синтеза был добавлен дициклогексилкарбодиимид (1 экв.) и по 20 моль% ДМАП и ДМАП·HCl, что позволило увеличить выход диэфира до 64%. Далее автор обнаружил, что искомые конъюгаты можно с успехом получать реакцией α,ω -дибромалканов с калиевой солью бетулоновой кислоты (выходы 77-80%).

Раздел «Конденсация дикетоэфиров **34** и **38** с дигидразидом себаценовой кислоты», на мой взгляд, можно было без особого ущерба исключить из автореферата и из диссертации, поскольку строение полученных продуктов не доказано. Помимо предполагаемых структур **43-46** это может быть и олигомер, и полимер.

Наконец, в последнем разделе диссертации автор впервые получил два макроциклических лактона (**53** и **63**) из 3,4-секо-производных аллобетулина. Попутно был синтезирован ряд новых 3,4-секо-тритерпеноидов.

Глава 3 (стр. 95-143) – экспериментальная часть, включает описание методик синтеза новых соединений, данных элементного анализа, ИК спектров, а также спектров ЯМР ^1H и ^{13}C .

Выводы (стр. 145) соответствуют поставленным задачам и целям проделанной работы.

По существу выполненной работы замечаний нет. Диссертация и автореферат построены логично, изложены хорошим научным стилем, легко читаются, аккуратно оформлены. Однако по прочтении возникли некоторые замечания и вопросы.

Замечания

1. Редко, но встречаются опечатки (на стр. 7 автореферата, схема 1, и на стр. 57 диссертации, схема 2.1 – пропущена цифра 8 в соединениях **2,3,4**; не та хиральность у атома С-3 в соединении **4**; на стр. 10 – ...3,4-секо-4(23),20(29)-лупадиен...), на стр. 14 вместо «схема 2.13» должно быть «схема 12»); имеются также опечатки в диссертации (на стр. 8, 13, 15, 31 (Граббс, пент-4-ен-1-овая кислота, в схеме 1.26 остаток перфтормасляной кислоты, а в описании – перфторвалериановая), 33 (в схеме 1.30 должно быть еще указано Вос-ацетонильное производное серина), 35, 38 (схема 1.39: соед. **181** должно быть за номером **190**), 45, 94, 109, 133, 149, 155, 158, 161, 163, 164).

2. Стр. 11 автореферата: руководителем группы чехословацких химиков, публиковавшим работы в журнале «Collection of Czechoslovak Chemical Communications», был не J. Klinot, а Vystrčil A.

3. Ссылка 2 в автореферате: страницы 1938-1942 относятся к английской версии статьи; в русской версии страниц нет, есть номер статьи 102776; та же самая история с ссылкой 134 на стр. 161 диссертации.

4. Строение продуктов конденсации дикетозэфиров **34,38** с дигидразидом себаценовой кислоты не доказано; помимо структур **43-46** возможно образование олигомеров или полимера.

5. Стр. 66, вторая строчка снизу: δ 4.60 и 4.86 – это сигналы олефиновых протонов, а не метильной группы.

6. Стр. 131. Формилоксикислота должна иметь номер **78**, а не **76**.

7. В списке литературы встречаются двойные ссылки: так, ссылка 11 дублирована за номером 23; то же самое со ссылками 62 и 77, 78 и 98, 36 и 126.

8. Стр. 154. Ссылка 71 не оформлена должным образом; в ссылке 4 отсутствует название журнала (очевидно, «Bioorganic & Med. Chem. Lett.»).

9. В списке сокращений отсутствуют названия которых реагентов, например, EDC, PPTS, Pур, РuBOP и др.

10. Общее замечание по экспериментальной части: для корректного сравнения величин $[\alpha]_D^t$ необходимо брать одинаковые концентрации; кстати, величина удельного вращения обычно имеет размерность $10^{-1} \cdot \text{град} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{г}^{-1}$, а не град.

Вышеперечисленные замечания относятся, в основном, к оформлению диссертации и не имеют принципиального характера.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Основные результаты автора полностью опубликованы в 11 статьях из списка ВАК, из которых 8 входят в международные базы цитирования Web of Science и Scopus; доложены на 12 Международных и Всероссийских конференциях в Уфе, Нижнем Новгороде, Йошкар-Оле и Новосибирске.

Подводя итог, можно констатировать, что диссертационная работа **Саяхова Расуля Рустэмовича** «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научных задач, имеющих большое значение для органической химии природных соединений тритерпенового ряда. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Р.Р. Саяхова отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор – Саяхов Расуль Рустэмович, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.


Официальный оппонент:
старший научный сотрудник
лаборатории биологически активных соединений.

«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук», филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (ИТХ УрО РАН)
614068, г. Пермь, ул. академика Королева, 3; тел. 8-342-237-82-72, e-mail: info@itcras.ru, официальный сайт www.itcras.ru
e-mail оппонента: glusha55@gmail.com, тел. (342)-237-82-66.
доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия,
доцент по специальности 02.00.03 – Органическая химия

22 января 2024 г.

Глушков Владимир Александрович

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИТХ УрО РАН, к. т. н.  Г. В. Чернова

22 января 2024 г.

