

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу  
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

### 1. Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность данного исследования определяется не только полезностью целевых соединений – производных тритерпеноидов (бетулина, аллобетулина, бетулиновой и бетулоновой кислот), обладающих широким спектром биологической активности), – но и тем, что решение поставленных в диссертации задач по синтезу сложноэфирных потенциально фармакологически активных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных вносит значительный вклад в развитие этого плодотворного и мощного направления в химии природных соединений и органической химии в целом.

Рецензируемая работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по темам «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов, и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (Рег. № АААА-А17-117011910023-2) и «Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов на основе селективных превращений липидов, терпеноидов и стероидов» (Рег. № FMRS-2022-0027); при финансовой поддержке грантов РФФИ (№ 17-03-01050-а) «Синтез новых макрогетероциклов с эфирными, оксимными гидразидными и амидными фрагментами на основе природных моно- и тритерпеноидов в качестве перспективных биологических и фармацевтических соединений» и РФФИ «Аспиранты» (№ 20-33-90200) «Синтез фармацевтически перспективных конъюгатов, в том числе макрогетероциклических, с эфирными, гидразидными, амидными, оксимными фрагментами из природного тритерпеноида бетулина».

С уверенностью можно констатировать, что диссертационная работа Саяхова Расуля Рустэмовича, направленная на разработку эффективного метода получения новых [2+1]-конъюгатов бетулина и его производных с остатками природных  $\alpha,\omega$ -диовых кислот и  $\alpha,\omega$ -диолюв, исследование особенностей взаимодействия ряда кислот Льюиса различной силы с бетулином, функционализацию изопропилиденовых групп в молекулах бетулина и его производных по кольцу А и Е, является актуальным

исследованием и открывает перспективы получения известных и потенциально биологически активных низкомолекулярных биорегуляторов.

## **2. Основные результаты диссертационной работы, имеющие научную новизну, теоретическую и практическую значимость**

**Новизна** представленной работы заключается в следующем:

- автором разработаны модифицированные синтезы субстратов: 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена, аллобетулина, бетулоновой и бетулиновой кислот;
- предложен хемоселективный метод синтеза 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена с использованием реагента Кори и триацетоксиборгидрида 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 19 $\beta$ ,28-эпокси-5 $\beta$ -метил-А-нео-25-нор-18 $\alpha$ -олеан-9(10)-ена – продукта тандемной перегруппировки бетулина под действием  $TiCl_4$  в хлороформе, а также 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;
- автором показано, что введение формильного фрагмента в 29-положение ингибирует окисление циклогексанового фрагмента по кольцу А в соответствующие оксепаноны;
- полученный новым методом 2,17 $\beta$ -дициано-3,4-секо-3,28-динорлупа-4(23),20(29)-диен показал новую полиморфную структуру кристалла, внесенную в Кембриджский банк структурных данных;
- модифицирован метод синтеза 19 $\beta$ ,28-эпокси-3,4-секо-18 $\alpha$ -олеанан-4(23)-ен-3-овой кислоты, впервые синтезированы 3,4-секопроизводные (19 $\beta$ ,28-эпокси-3,4-секо-23-нор-18 $\alpha$ -олеанан-3,4-диовая кислота, 19 $\beta$ ,28-эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо-18 $\alpha$ -олеанан, 19 $\beta$ ,28-эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо-23-нор-18 $\alpha$ -олеанан) из аллобетулина: из 3,4-секодидолов впервые получены два тритерпеновых макродилактонов по кольцу А.

**Теоретическая значимость** работы заключается в следующем:

- изучено поведение бетулина по отношению к различным кислотам Льюиса ( $NiCl_2$ ,  $AlCl_3$ ,  $Cu_2Cl_2$ ,  $FeCl_3$ ,  $BiCl_3$ ,  $ZnCl_2$  и  $TiCl_4$  в среде кипящего  $CHCl_3$ );



- разработаны новые варианты синтеза субстратов: бетулоновой и бетулиновой кислот, аллобетулина, 19 $\beta$ ,28-эпокси- 5 $\beta$ -метил-А-нео-25-нор-18 $\alpha$ -олеан-9(10)-ена;

- впервые синтезированы  $\alpha,\omega$ -дикетодиэфиры – [2+1]-конъюгаты бетулоновой кислоты с  $\alpha,\omega$ -диолами и 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена с природными  $\alpha,\omega$ -дикарбоновыми кислотами;

- впервые синтезированы два потенциально биологически активных макроциклических дилактона по кольцу А на основе аллобетулона;

- предложена эффективная окислительная система надмуравьиная кислота/хлористый метилен для синтеза 29-нор-20-О-формильных и 3,4-секо-23-норпроизводных бетулина;

- показано, что введение формильного фрагмента в 29-положение ингибирует окисление циклогексанового фрагмента по кольцу А в соответствующие оксепаноны.

#### **Практическая значимость работы.**

Разработан эффективный метод получения 19 $\beta$ ,28-эпокси-5 $\beta$ -метил-А-нео-25-нор-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 $\cdot$ НCl. Разработан селективный метод получения 29-норформильных производных бетулина в системе  $HCOOH$ ,  $H_2O_2$ ,  $CH_2Cl_2$ . Предложен одnoreакторный трехстадийный метод синтеза 4-формил-3,4-секо-23-нор-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. Бетулин и бетулоновая кислота показали мембранотропное и митохондриально-направленное действие.

Эти и другие **результаты** работы **являются новыми** и их **достоверность** не вызывает сомнений. Диссертационная работа Саяхова Р.Р. представляет научный и практический интерес.

**Полученные результаты** рекомендуется использовать в научно-исследовательских учреждениях и вузах Российской Федерации: МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва), ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), ИФАВ РАН (Черноголовка), ИТХ ПФИЦ УрО РАН (Пермь), Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), ИНК УФИЦ РАН (Уфа), УФИХ УФИЦ РАН (Уфа), ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск), ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КНЦ РАН (Казань).

### **3. Соответствие диссертационной работы заявляемой специальности**

Диссертационная работа Р.Р. Саяхова заявляемой специальности 1.4.3 – «Органическая химия» соответствует. В ходе выполнения работы соискатель изучил синтез биологически активных сложноэфирных конъюгатов бетулина, разработал модифицированные методы и синтезировал целый ряд соединений, в том числе ранее не описанных, что отвечает пункту 1 «Выделение и очистка новых соединений» Паспорта специальности «02.00.03 – Органическая химия».

### **4. Общая оценка содержания диссертационной работы, степени ее завершенности и качества оформления**

Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста, содержит 8 рисунков, 103 схемы, 6 таблиц и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 171 наименование, из которых 124 зарубежные и 33 – за последние 5 лет.

**В литературном обзоре** (объемом 44 стр.) подробно рассмотрены методы синтеза биологически активных сложноэфирных конъюгатов бетулина. Однако, имеется только три исследования в которых синтезировали макроциклические продукты, причем только по кольцу E и D, по кольцу A примеры макроциклических соединений отсутствуют, что определяет необходимость проведения представленного исследования и дает возможность к осуществлению новых синтезов потенциально фармакологически активных соединений.

**Во второй главе** обсуждаются собственные результаты экспериментальных исследований, представленных в удобной для восприятия форме. Обсуждение работы разделено на 7 пунктов: 1) синтез ключевых субстратов из бетулина; 2) система надмуравьиная кислота-хлористый метилен как хемоселективный реагент в синтезе 29-нор-20-О-формильных производных бетулина; 3) синтез конъюгатов тритерпеноидов с биологически активными непредельными кислотами, в том числе и терпеновыми; 4) синтез [2+1]-конъюгатов 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена с природными дикарбоновыми кислотами; 5) синтез [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с 1,6-гексан-, 1,8-октан- и 1,10-декандиолами; 6) конденсация diketодифиринов 56 и 60 с дигидразидом себациновой кислоты; 7) синтез макролидов из 3,4-секо-производных аллобетулона.



**В третьей главе** изложены методы получения исходных соединений, проведения реакций и анализа, выделения, очистки и идентификации продуктов реакций, также приведены их спектральные характеристики. Экспериментальная часть демонстрирует методы, предпринятые для выполнения поставленной цели. Все результаты представлены в удобной для восприятия форме. Постановка эксперимента и трактовка полученных данных подтверждают высокую научную эрудицию диссертанта. О высоком профессионализме автора как в экспериментальном, так и в теоретическом плане свидетельствуют также данные не только о целевых, но и побочных продуктах реакций и объяснение возможных путей их образования.

**Научные положения и выводы**, сформулированные в диссертации, обоснованы экспериментальным материалом и подтверждены современными физико-химическими методами исследований (ИК-спектроскопии, спектрометрии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , хроматомасс-спектрометрии, ГЖХ, ВЭЖХ, тонкослойной хроматографии и других), корректно обсуждены с позиции современной органической химии и **полностью отражают суть** проделанной **работы**.

В целом, содержание диссертации соответствует цели работы. Она представляется как **завершенное научное исследование**, аккуратно оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

## **5. Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 8 – из списков международного цитирования Web of Science и Scopus, а также тезисы 12 докладов на международных и всероссийских конференциях.

Автореферат выдержан по форме и объёму, оформлен в соответствии с требованиями по оформлению авторефератов и отражает основные положения диссертационной работы.

## **6. Вопросы и замечания по диссертационной работе и ее автореферату**

Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы и ее автореферата нет, а имеющиеся сводятся к следующему:

1. На схеме 2.1 диссертации и схеме 1 автореферата не указан суммарный выход смеси продуктов реакции и, по-видимому, допущены

опечатки, т.к. изображены [2+1]-конъюгаты бетулина с хлорангидридом пропандиовой, а не себацдиновой кислоты.

2. В диссертации (схемы 2.21-2.23) и ее автореферате (схемы 13-15) показан синтез [2+1]-конъюгата 3-оксо-28-гидроксиуп-20(29)-ена с додекандиовой кислотой, однако, в обсуждении данных схем это не указывается.

3. По данным таблицы 2.2. можно выдвинуть предположение, что окисление аллобетулона смесью  $\text{HCOOH}$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в отсутствие  $\text{H}_2\text{SO}_4$  будет протекать с большим выходом и/или селективностью. Проводился ли такой эксперимент?

4. Не указан суммарный выход смеси продуктов **82**, **83** (в диссертации) и **60**, **61** (в автореферате).

5. Выходы продуктов **37-39** и **43-49** не превышают 55%. Что составляет оставшиеся проценты?

6. В тексте диссертации отсутствуют ссылки на приложения А и Б.

7. В диссертации и ее автореферате (на стр. 7, 9, 11 и т.д.) имеются опечатки, орфографические ошибки, но их крайне мало.

## 7. Заключение

Диссертационная работа Саяхова Расуля Рустэмовича «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача: разработка синтезов ранее неизвестных ациклических и макроциклических сложноэфирных конъюгатов природного тритерпеноида бетулина и его производных, в том числе фармакологически активных.

В целом, по объему и уровню выполненных исследований, их научной новизне и практической значимости диссертационная работа Саяхова Расуля Рустэмовича соответствует заявленной специальности 1.4.3. Органическая химия и отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор Саяхов Расуль Рустэмович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Зайнашев Альберт Тимербаевич, кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцент кафедры биохимии и технологии



микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»  
E-mail: z.albert.t@mail.ru; тел.: +7(347)2431935

«29» января 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»; 450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел.: +7(347)2420370; E-mail: info@rusoil.net; сайт: <http://www.rusoil.net>.

Подпись Зайнашева А.Т. заверяю:

Проректор по научной  
и инновационной работе

ФГБОУ ВО «УГНТУ»  
д-р. техн. наук, профессор



Ибрагимов Ильдус Гамирович

«29» января 2024 г.