

**«УТВЕРЖДАЮ»**

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



« 03 » \_\_\_\_\_ 2023 г.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

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

Диссертация «Синтез нового  $C^{15}$ - $C^3$ -модифицированного  $C^{10}$ - $C^{11}$ -дегидроаналога эпотилона D» 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 Сунагатуллина Гульназ Разилевна обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИЦ РАН). С ноября 2022 года по настоящее время Гульназ Разилевна работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного

бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УфИХ УФИЦ РАН).

В 2018 году Сунагатуллина Гульназ Раазилевна окончила химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» с присвоением квалификации «Химик. Преподаватель химии» (освоила программу специалитета по специальности 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия), после чего поступила в аспирантуру УФИЦ РАН по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) образовательной программы: Органическая химия, которую окончила в 2022 году с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Справка № 54/654.2 о сдаче кандидатских экзаменов по дисциплинам: история и философия науки (химические науки), иностранный язык (английский язык), по специальности 1.4.3. Органическая химия выдана 29 июня 2023 года Федеральным государственным бюджетным научным учреждением Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

**Научный руководитель** – Мифтахов Мансур Сагарьярович, доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор, заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов 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 Сунагатуллиной Гульназ Разилевны является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-14 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:

- Результатом выполнения работы стал полный синтез нового аналога эпотилона D с использованием доступных и дешевых исходных соединений (*R*-(-)-карвон, *R*-(-)-пантолактон,  $\gamma$ -бутиролактон) и исследование его противораковых свойств.
- Предложена схема получения (1*R*)-1-(1,3-дителиолан-2-ил)-1-метоксиметокси-2,2-диметилпентан-3-она – хирального блока для C<sup>1</sup>-C<sup>5</sup> фрагмента эпотилона с выходом 76% на основе доступного природного *R*-(-)-пантолактона.
- Разработан высокостереоселективный синтез C<sup>1</sup>-C<sup>9</sup> и C<sup>1</sup>-C<sup>21</sup> ациклических предшественников аналога эпотилона D. Найдены оптимальные условия енолизации (1*R*)-1-(1,3-дителиолан-2-ил)-2,2-диметил-1-мет-оксиметоксипентан-3-она и проведения альдольной конденсации с C<sup>6</sup>-C<sup>21</sup> и C<sup>6</sup>-C<sup>9</sup> альдегидами.
- В реализации подхода макролактонизации по Джулиа-Кочински этерификацией по Ямагучи (2*Z*,5*S*,6*E*)-5-(гидроксиметил)-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диеналя с (2*R*,5*R*,6*S*,7*S*)-2-(метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-9-[(1-фенил-1*H*-тетразол-

5-ил)сульфонил-6-[(триэтилсилил)окси]нонановой кислотой синтезирован с выходом 28 % соответствующий ациклический сложный эфир.

- Разработан полный синтез из *R*-(-)-карвона нового 10,11-дегидроаналога эпотилона D. Ключевые этапы подхода включают оригинальный вариант дециклизации *R*-(-)-карвона с сохранением его *Z*-тризамещенной двойной связи с получением важной спиртовой компоненты сложного эфира для метатезисной циклизации; в синтезе новой топологии кислотной компоненты данного эфира задействованы *R*-(-)-пантолактон (8 стадий) и  $\gamma$ -бутиролактон; в финале межмолекулярная конденсация кислотной и спиртовой компонент и внутримолекулярная циклизация полученного  $\alpha,\omega$ -непредельного эфира выполнена с использованием катализатора Граббса. В итоге целевой аналог эпотилона D в виде C<sup>3</sup>-метоксиметильного эфира получен из *R*-(-)-карвона в 16 стадий с общим выходом 1.1%.
- В плане реализации в перспективе схем синтеза высокоактивных 12,13-азиридилилпроизводных и макролактамов топологии природного эпотилона В проведены поисковые исследования по разработке ряда «первичных» и базисных блоков:
  - а) разработан синтез 2,3-азиридилилпроизводного *R*-(-)-карвона из эпоксикарвона через стадии регио- и стереоселективного раскрытия эпоксидного кольца NaN<sub>3</sub> в метанольном NH<sub>4</sub>Cl с последующей обработкой PPh<sub>3</sub>
  - б) разработан синтез нового 2-(гидроксиметил)-2,6-диметил-7-оксо-2,3,4,7-тетрагидрооксипин-3-ил ацетата, предшественника для формирования ключевого природного тиазолсодержащего блока Ерo
  - в) на основе *R*-(-)-карвона разработан синтез (2*Z*,5*S*,6*E*)-метил-5-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2,6-диметил-7-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)гепта-2,6-диеноата – ключевого синтетического блока для конвергентного синтеза иксабепилона.

Личный вклад Сунагатуллиной Г.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:  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

### **Научная новизна полученных результатов**

В работе **впервые** получены следующие результаты:

Разработан полный синтез нового  $\text{C}^{15}$ - $\text{C}^3$  модифицированного аналога эпотилона D из *R*-(-)-карвона в 16 стадий с общим выходом 1.1%. В ходе выполнения проекта полного синтеза предложен простой и эффективный 9-ти стадийный синтез  $\text{C}^1$ - $\text{C}^5$  фрагмента из *R*-(-)-пантолактона; ключевой стадией подхода является реакция нуклеофильного циклораскрытия *R*-(-)-пантолактола меркаптанами. При построении  $\text{C}^1$ - $\text{C}^{21}$  и  $\text{C}^1$ - $\text{C}^9$  ациклических блоков найдены оптимальные условия енолизации (1*R*)-1-(1,3-дителилан-2-ил)-2,2-диметил-1-мет-оксиметоксипентан-3-она и проведения альдольной конденсации с  $\text{C}^6$ - $\text{C}^{21}$  и  $\text{C}^6$ - $\text{C}^9$  альдегидами. Апробированы классические и альтернативные варианты макролактонизации. Реакцией метатезисной макролактонизации по Граббсу получен продукт циклизации – предшественник  $\text{C}^{15}$ - $\text{C}^3$  модифицированного аналога эпотилона D.

### **Практическая значимость результатов**

Разработан полный синтез нового метоксиметильного аналога Epo D в 16 стадий с общим выходом 1.1%. В результате изучения его биоактивности выявлена цитотоксическая активность в отношении условно-нормальных и опухолевых клеточных линий (эмбриональной почки человека Hek23, карциномы молочной железы MCF-7, нейробластомы человека SH-SY5Y и карциномы легкого человека A549) в интервале IC<sub>50</sub> от 30.88 до 62.59 мкМ *in vitro*.

### **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах**

По материалам работы опубликовано 8 статей в журналах, входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus, тезисы 9 докладов на всероссийских и международных конференциях.

### **Основные публикации по теме диссертации:**

1. Валеев, Р.Ф. Синтез хирального блока для фрагмента C<sup>1</sup>–C<sup>5</sup> эпотилонов / Р.Ф. Валеев, **Г.Р. Сунагатуллина**, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – № 11. – С. 1651-1654.
2. Валеев, Р.Ф. Синтез ациклического предшественника аналога эпотилона D. (1R)-1-(1',3'-дитиолан-2'-ил)-1-метоксиметокси-2,2-диметилпентан-3-он в реакциях альдольной конденсации с C<sup>6</sup>-C<sup>21</sup> и C<sup>6</sup>-C<sup>9</sup> альдегидными составляющими / Р.Ф. Валеев, **Г.Р. Сунагатуллина**, В.В. Лоза, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 10. – С. 1535-1539.
3. Valeev, R.F. Synthesis of the acyclic precursor of an epothilone D analogue / R.F. Valeev, **G.R. Sunagatullina**, R.Z. Biglova // Mendeleev Communications – 2018. – V. 28. – № 6. – P. 587-588.
4. Валеев, Р.Ф. Особенности реакции этерификации по Ямагучи в подходах к предшественникам аналогов эпотилона D / Р.Ф. Валеев, **Г.Р. Сунагатуллина**, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 9. – С. 1465-1468.

5. Валеев, Р.Ф. Новый ключевой блок для иксабепилона из *R*-(-)-карвона / Р.Ф. Валеев, Г.Р. Сунагатуллина, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 9. – С. 1461-1464.

6. Валеев, Р.Ф. Синтез и изомеризация во фрагменте 2-метил-еналя ациклических предшественников в подходах к 9,11-диеновым аналогам эпотилонов / Р.Ф. Валеев, Г.Р. Сунагатуллина, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 7. – С. 1014-1020.

7. Валеев, Р.Ф. Синтез нового 10,11-дидегидроаналога эпотилона D / Р.Ф. Валеев, Г.Р. Сунагатуллина, В.В. Лоза, А.Н. Лобов, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – № 6. – С. 802-819.

8. Селезнева, Н.К. Синтез 2,3-азиридилилпроизводного D-карвона // Н.К. Селезнева, Г.Р. Сунагатуллина, З.Р. Валиуллина, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58. – № 5. – С. 548-550.

#### **Соответствие содержания диссертации паспорту специальности**

Тема и содержание диссертационной работы Сунагатуллиной Г.Р. соответствуют паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия»: п.1 «...выделение и очистка новых соединений», п.3 «...развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.7 «...исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений...».

Диссертация «Синтез нового C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup>-модифицированного C<sup>10</sup>-C<sup>11</sup>-дегидроаналога эпотилона D» Сунагатуллиной Гульназ Разилевны 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 41 человек. Результаты голосования: «за» – 41 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 2 от 26 июня 2023 г.

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.