

Председателю диссертационного совета

24.1.218.02 при УФИЦ РАН

д-ру хим. наук, проф. Хурсану С.Л.

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.02
по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук на базе Федерального государственного бюджетного
научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

от «09» *ноября* 2023 года по ознакомлению с диссертационной работой
Сунагатуллиной Гульназ Разилевны, представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия

⁴ **Председатель комиссии** – д-р хим. наук, доц. Парфенова Людмила Вячеславовна

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Халилов Леонард Мухибович

д-р хим. наук, проф. Валеев Фарид Абдуллович.

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.02, ознакомившись с диссертационной работой 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 Сунагатуллиной Гульназ Разилевны на тему «Синтез нового C¹⁵-C³ модифицированного C¹⁰-C¹¹-дегидроаналога эпотилона D» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Раковые заболевания, вызываемые нерегулируемым делением клеток, остаются одной из главных проблем медицины в последние десятилетия.

В начале 90-х годов был обнаружен новый класс соединений природного происхождения с таксолоподобным механизмом действия – эпотилоны (Epo), показавшие противоопухолевую активность, намного превосходящую активность таксола и его производных. В настоящее время в ведущих научных центрах ведутся работы по синтезу аналогов эпотилонов, значительно превосходящих природные молекулы по активности. В

связи с этим поиск улучшенных соединений путем целенаправленных структурных изменений Еро и синтез новых модификатов является важной и актуальной задачей современной органической и медицинской химии.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад Сунагатуллиной Г. Р. состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении научных экспериментов, подготовке полученных соединений к физико-химическим методам анализа и интерпретации полученных результатов; подготовке материалов к публикации в научных журналах; представлении результатов работы на конференциях; написании диссертации.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность полученных результатов подтверждается их воспроизводимостью и согласованностью с известными экспериментальными и теоретическими данными. Кроме того, достоверность результатов обеспечена применением современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H -, ^{13}C - ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии.

4. Научная новизна и практическая значимость

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-метоксиметоксипентан-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.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные научные результаты диссертации изложены в 9 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в системах Web of Science и Scopus.

Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней, выполнены.

Наиболее значимыми являются следующие работы (не более 5):

1. Валеев, Р.Ф. Синтез хирального блока для фрагмента C¹-C⁵эпотилонов / Р.Ф. Валеев, Г.Р. Сунагатуллина, М.С. Мифтахов // Журн. Орган. 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 C⁶-C²¹ и C⁶-C⁹ альдегидными составляющими // Журн. Орган. 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 Communication. – 2018. – V 28. – № 6. – P. 587-588.

4. Валеев, Р.Ф. Синтез и изомеризация во фрагменте 2-метил-еналея ациклических предшественников в подходах к 9,11-диеновым аналогам эпотилонов / Р.Ф. Валеев, Г.Р. Сунагатуллина, М.С. Мифтахов // Журн. Орган. Химии. – 2020. – Т. 56. – № 7. – С. 1014-1020.

5. 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 // Журн. Орган. Химии. – 2021. – Т. 57. – № 6. – С. 802-819.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа соответствует отрасли науки «Химические науки» и паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам:

1. Выделение и очистка новых соединений;
2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования;
8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

7. Ценность научных работ соискателя

Полученные в диссертационной работе новые результаты соответствуют фундаментальным направлениям развития современного органического синтеза. 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 Нек23, карциномы молочной железы MCF-7, нейробластомы человека SH-SY5Y и карциномы легкого человека A549) в интервале IC₅₀ от 30.88 до 62.59 мкМ *in vitro*.

8. Проверка диссертации на наличие заимствованного материала без ссылки на авторов

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в

соавторстве результаты, что говорит о соблюдении требований, установленных **пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней**. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 90.74%, что включает самоцитирование (33.24%) (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация Сунагатуллиной Гульназ Разилевны на тему «Синтез нового C¹⁵-C³-модифицированного C¹⁰-C¹¹-дегидроаналога эпотилона D», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования. Текст диссертации, представленный в диссертационный совет 24.1.218.02, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации (www.ufaras.ru). Диссертация Сунагатуллиной Гульназ Разилевны на тему «Синтез нового C¹⁵-C³-модифицированного C¹⁰-C¹¹-дегидроаналога эпотилона D» может быть принята диссертационным советом 24.1.218.02 к защите по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:

Злотского Семёна Соломоновича – доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» («ФГБОУ ВО УГНТУ»); 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, дом 1; тел +7 (347) 242-03-70; сайт: <https://rusoil.net>; e-mail: nocturne@mail.ru; ректор ФГБОУ ВО УГНТУ: канд.техн. наук, проф. Баулин Олег Александрович.

Тухватшина Вадима Салаватовича – кандидата химических наук, доцента кафедры органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» («ФГБОУ ВО УУНиТ»); 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32; тел.: +7 (347) 229-96-16; сайт: <https://uust.ru/>; e-mail: vadimtukhvatshin@yandex.ru; ректор ФГБОУ ВО УУНиТ: д-р хим.наук, проф. Захаров Вадим Петрович.

Рекомендовать ведущую организацию:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Пермский Федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук (ПФИЦ УрО РАН); 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Ленина, дом 13А; тел +7 (342) 212-93-77; сайт: <https://www.permsc.ru>; e-mail: yushka49@mail.ru; и.о. директора ПФИЦ УрО РАН: чл.-корр. РАН, д-р физ.-мат. наук Плехов Олег Анатольевич

Председатель комиссии – д-р хим. наук, доц. Парфенова Людмила Вячеславовна

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Халилов Леонард Мухибович

д-р хим. наук, проф. Валеев Фарид Абдуллович



«09» ноября 2023 г.

Заключение

о допустимости выявленного объема текстовых совпадений между текстом диссертации и источниками, авторство которых установлено, для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной (квалификационной) работы

по диссертации Сунагатуллиной Гульназ Разилевны, выполненной на тему: «Синтез нового C^{15} - C^3 -модифицированного C^{10} - C^{11} -дегидроаналога эпотилона D» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Экспертная комиссия в составе

председателя комиссии – д-ра хим. наук, доц. Парфеновой Людмилы Вячеславовны,

членов комиссии – д-ра хим. наук, проф. Халилова Леонарда Мухибовича, д-ра хим. наук,

проф. Валеева Фариды Абдулловича

рассмотрела представленный для проведения экспертизы комплект документов в составе:

1. Полный текст диссертации в электронном виде.

2. Распечатка текста диссертации.

3. Автоматический отчет системы «Антиплагиат» о выявленных текстовых совпадениях с указанием ссылок на источники совпадающих фрагментов.

Отчет о выявленных текстовых совпадениях и о количественно оцененной степени близости каждого выявленного совпадения, проведенной в системе Антиплагиат (www.antiplagiat.ru) выявил 9.26 % текстовых совпадений. Содержательная экспертиза текстовых совпадений с учетом ссылок на источники совпадающих фрагментов, детальной информации о совпадающих фрагментах показала, что выявленные совпадения представляют собой цитаты собственных материалов и корректное цитирование источников, с указанием ссылок на них. Таким образом, на основании анализа информации о совпадающих фрагментах, их источниках и количества оцененной степени близости каждого выявленного совпадения комиссия постановила, что выявленный объем текстовых совпадений 9.26 % допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Сунагатуллиной Гульназ Разилевны, выполненная на тему: «Синтез нового C^{15} - C^3 -модифицированного C^{10} - C^{11} -дегидроаналога эпотилона D» представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия может считаться полностью оригинальной работой.

Приложение: Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации «Синтез нового C^{15} - C^3 -модифицированного C^{10} - C^{11} -дегидроаналога эпотилона D» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3 Органическая химия (система антиплагиат www.antiplagiat.ru).

Пояснения к автоматическому отчету:

1. Источники № 01, 02–05, 09, 13, 19, 22, 27, 28, 48, 52, 53 – ссылки на публикации автора диссертации.

2. Источники №08, 14, 25, 34–42, 45, 46, 51, 62, 67, 71, 72 – содержат общепринятые аббревиатуры и расшифровки, часто употребляемые фразы и словосочетания, не являющиеся предметом авторской работы.

Председатель комиссии – д-р хим. наук, доц. Парфенова Людмила Вячеславовна

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Халилов Леонард Мухибович

д-р хим. наук, проф. Валеев Фарид Абдуллович

Председатель диссертационного совета 24.1.218.02

д-р хим. наук, проф.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02

д-р хим. наук, проф.



Хурсан С.Л.

Шарипов Г.Л.

«09» ноября 2023 г.