

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУН Пермского федерального
исследовательского центра Уральского
отделения Российской академии наук.

Член-корр. РАН, профессор
Ильяс Исмаилович Егесхов



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального
исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук
на диссертационную работу

Гульназ Разилевны Сунагатуллиной

«Синтез нового C^{15} - C^3 -модифицированного C^{10} - C^{11} -дегидроаналога эпотилона D»,
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. Органическая химия.

Рассмотрев диссертационную работу Г. Р. Сунагатуллиной «Синтез нового C^{15} - C^3 -модифицированного C^{10} - C^{11} -дегидроаналога эпотилона D» в соответствии с «Положением о присуждении учёных степеней», отмечаем следующее.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Г. Р. Сунагатуллиной посвящена разработке синтеза дегидроаналога эпотилона D и разработке блоков для синтеза высокоактивных соединений топологии природного эпотилона В – высокоактивных природных и синтетических препаратов против многих видов злокачественных новообразований. Учитывая серьёзную проблему лечения данных заболеваний и высокую потребность в препаратах для практической онкологии, тему диссертации следует признать актуальной.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов диссертационных исследований, полученных автором

Основные достижения диссертанта, отражающие научную значимость работы, заключаются в следующем:

Разработан полный синтез нового C¹⁵-C³ 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 C¹-C⁵ фрагмента из R-(-)-пантолактона; ключевой стадией подхода является реакция нуклеофильного циклораскрытия R-(-)-пантолактола меркаптанами. При построении C¹-C²¹ и C¹-C⁹ ациклических блоков найдены оптимальные условия енолизации (1R)-1-(1,3-дителилан-2-ил)-2,2-диметил-1-мет-оксиметоксипентан-3-она и проведения альдольной конденсации с C⁶-C²¹ и C⁶-C⁹ альдегидами. Апробированы классические и альтернативные варианты макролактонизации. Реакцией метатезисной макролактонизации по Граббсу получен продукт циклизации – предшественник C¹⁵-C³ модифицированного аналога эпотилона D.

Практическая значимость работы состоит в разработке полного синтеза нового метоксиметильного аналога Eро 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*.

Апробация работы

Основное содержание диссертационного исследования опубликовано в 18 работах, из них 9 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и входящих в международные базы Scopus и Web of Science, а также тезисы 9 докладов на всероссийских и международных конференциях.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и списка цитируемой литературы (150 наименований), приложения. Диссертация содержит 58 схем, 14 рисунков, 14 таблиц.

Во **введении** автор останавливается на актуальности темы исследования, степени её разработанности, цели, научной новизне и теоретической значимости работы.

Литературный обзор посвящён эпотилонам – природным соединениям, которые применяются для разработки новых противораковых препаратов и включает в себя как эпотилоны с известными данными клинических испытаний при лечении раковых заболеваний (эпотилон В, иксабипелон, утиделон12,13-азидиринилэпотилоны, и т.д.), так и практический аспект по синтезу блоков А, В, С и АВС. Обзор построен и написан

логично, цитирует как старые, так и недавно опубликованные работы. Структура и объём литературного обзора существенных возражений не вызывают.

Во второй главе (**обсуждение результатов**) высказаны предположения автора о возможном влиянии модификации EроD на устойчивость и целевые биологические свойства новой молекулы. Для проверки этого предположения был проведён синтез C¹-C⁵ на основе R-(-)-пантолактона и C⁶-C⁹ и C¹⁰-C²¹ фрагментов на основе R-(-)-карвона. Полученный C¹-C⁵-фрагмент использовали в синтезе ациклических предшественников эпотилонов **13** и **14**.

Диссертантом установлено, что искомый (5R,8R,9S,10S,12E,14Z,17S)-5-(1'',3''-дителилан-2''-ил)-9-гидрокси-6,6,8,10,14,21,21-гептаметил-17-[(E)-1-метил-2-(2'-метил-1',3'-тиазол-4'-ил)винил]-20,20-дифенил-2,4,19-триоксо-20-силадокоза-12,14-диен-7-он (**13**) образуется при альдольной конденсации (1R)-1-(1,3-дителилан-2-ил)-1-метоксиметокси-2,2-диметилпентан-3-она при использовании различных основных агентов с высокой диастереоселективностью (*dr* 10:1).

Г. Р. Сунагатуллиной показано, что внутримолекулярная макролактонизация по Ямагучи соединения **13** не происходит.

Полученный из R-(-)-карвона (S,Z)-6-((трет.бутилдифенилсилил)окси)-5-метил-2-((E)-1-(2-метилтиазол-4-ил)проп-1-ен-2-ил)гекс-4-ен-1-ол (**28**) позволил синтезировать целевой ациклический эфир по Ямагучи, однако альтернативный вариант макроциклизации по Джулиа-Кочински оказался трудно реализуемым. Несмотря на значительные предпринятые усилия – подбор оснований, варианты введения реагентов - желательная макроциклизация не происходила из-за транс-расположения функциональных групп.

Убедившись в невозможности проведения реакции избранным путём диссертант получила на основе R-(-)-карвона (S,Z)-5-метил-2-((E)-1-(2-метилтиазол-4-ил)проп-1-ен-2-ил)гепта-4,6-диен-1-ол (**51**), который при взаимодействии с (2S,4Z)-5-Метил-2-[(E)-1-метил-2-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)винил]гепта-4,6-диен-1-ил(2R,5R,6S,7S,9E)-2-(метоксиметокси)-3,3,5,7-тетраметил-4-оксо-6-[(триэтилсилил)-окси]ундека-9-еноатом (**56**) даёт искомый аналог эпотилона D.

Далее Г. Р. Сунагатуллиной был разработан подход к синтезу природного C¹¹-C²¹ блока из R-(-)-карвона реакцией Байера-Виллигера с надкислотами. Для этого была синтезирована смесь изомеров (в соотношении 1:2) 1,3-дидеокси-3-[(2Z,3S,4RS)-4-метокси-3-метил-4-оксобут-2-ен-1-ил]-4-С-метил-4,5-О-(1-метилэтилиден)пент-2-улоз (**69**), которая при обработке трифторнадуксусной кислотой давала лактон (**72**) с

необходимой функционализацией и стереохимией. Структура 72 установлена с помощью данных квантово-химических расчетов и 2D спектров ЯМР.

Полученный из R-(–)-карвона метил (S,2Z,6E)-5-формил-2,6-диметил-7-(2-метилтиазол-4-ил)гепта-2,6-диеноат (74) был превращён в целевой Вос-блокированный C¹¹-C²¹ фрагмент иксабепилона. Таким образом Г. Р. Сунагатуллиной в данной работе на основе доступных хиральных соединений получены блоки для синтеза 12,13-азиридинилпроизводных и макролактамов топологии природного эпотилона В. Выполнен полный синтез нового C¹⁵-C³-модифицированного C¹⁰-C¹¹-дегидроаналога эпотилона D в 16 стадий из R-(–)-карвона с общим выходом 1.1%

Результаты биологических испытаний на цитотоксическую активность нового аналога эпотилона D показали, что синтезированное соединение 59 проявляет умеренную цитотоксическую активность в отношении испытанных линий раковых клеток (Hek293, SH-SY5Y, MCF-7, A549).

Экспериментальная часть позволяет воспроизвести полученные результаты. Все синтезированные соединения охарактеризованы современным набором физико-химических методов анализа, включая ИК спектроскопию, ¹H и ¹³C- ЯМР спектроскопию и масс-спектрометрию.

Результаты и их интерпретация сомнения не вызывают.

Выводы соответствуют найденным результатам.

Список литературы соответствует литературному обзору и обсуждению результатов.

Достоверность выполненных автором исследований не вызывает сомнений.

Автореферат диссертации адекватен её содержанию.

Замечания по диссертационной работе

По работе имеются мелкие замечания, относящиеся к её оформлению.

1. В работе встречаются опечатки, однако их количество невелико.
2. На с.56 нет точки в заголовке, пропущено M в 3-ей строке, в экспериментальной части соединения расположены не по порядку возрастания номеров, что затрудняет чтение работы..
3. В схеме 2.3.9 стоит знак нагрева, однако температура реакции не указана.
4. Номер альдегида на схеме 2.3.9 74, тогда как в тексте 73.
5. В автореферате на схеме 24 в соединении 58 нет тиазола, тогда как в тексте говорится о формировании ключевого тиазолсодержащего блока Ерo 58.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты исследований и выводы работы могут представлять интерес и использоваться в организациях и научных центрах, занимающихся синтезом и исследованием природных соединений: ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, ФГБУН Новосибирский Институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, ФГБУН Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова.

Заключение

Оценивая работу в целом, можно заключить, что представленная диссертация является актуальной, логически завершённой научно-квалификационной работой, творческим и содержательным исследованием, которое вносит существенный вклад в химию природных соединений.

Указанные замечания не снижают общего весьма благоприятного впечатления от работы и, резюмируя вышесказанное, можно заключить, что диссертационная работа Г. Р. Сунагатуллиной «Синтез нового C^{15} - C^3 -модифицированного C^{10} - C^{11} -дегидроаналога эпотилона D» по своей актуальности, новизне, практической значимости полностью соответствует пунктам 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней» (утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г, № 842 (в действующей редакции), а её автор – Гульназ Разилевна Сунагатуллина – заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа и отзыв обсуждены на заседании объединённого учёного Совета Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук 15 декабря 2023 г, протокол № 7..

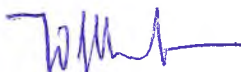
Отзыв составлен **Шкляевым Юрием Владимировичем**, доктором химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессором (02.00.03 – Органическая химия), заведующим отделом органического синтеза «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»).

E-mail: yushka49@mail.ru

Тел.: (342) 237 82 89.

Я, Шкляев Юрий Владимирович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

«15 декабря 2023 г.»



Ю.В. Шкляев

Сведения об организации

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук.

Почтовый адрес: 614990, Российская федерация, г. Пермь, ул. Ленина, д. 13а.

Телефон: (342) 212 60 08.

Факс: (342) 212 93 77.

Адрес электронной почты: psc@permisc.ru

Веб-сайт: <http://permisc.ru>