

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Сунагатуллиной Гульназ Разилевны «Синтез нового C¹⁵-C³-модифицированного C¹⁰-C¹¹-дегидроаналога эпотилона D», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия

Возникновение в последние годы новых подходов к синтезу производных эпотилона с повышенной активностью относительно рефрактерных опухолей отражает возрастающий интерес к созданию новых эффективных противораковых препаратов этого класса для широкого внедрения в медицинскую практику. Поэтому рецензируемая диссертационная работа, посвященная синтезу C¹⁵-C³-модифицированного C¹⁰-C¹¹-дегидроаналога эпотилона D, а также разработке блоков для синтеза высокоактивных 12,13-азиридилилпроизводных и макролактамов топологии природного эпотилона B, является важным и актуальным исследованием.

Основными итогами рассматриваемой работы можно считать осуществление 16-стадийного синтеза нового C¹⁵-C³-модифицированного аналога эпотилона D на основе R-(-)-карвона. В ходе этого процесса был предложен эффективный 9-стадийный метод синтеза C¹-C⁵ фрагмента из R-(-)-пантолактона, основанный на нуклеофильном раскрытии цикла R-(-)-пантолактола меркаптанами. В ходе построения C¹-C²¹ и C¹-C⁹ ациклических фрагментов установлены оптимальные условия енолизации промежуточного 1,3-дитиоланового производного. Помимо этого выявлена рациональная методология альдольной конденсации с C⁶-C²¹ и C⁶-C⁹ альдегидами. Не менее значимой является апробация различных вариантов макролактонизации. В частности, макролактонизацией по Граббсу синтезирован предшественник C¹⁵-C³ модифицированного аналога эпотилона D. Особенно интересен по моему мнению раздел работы, связанный с выбором стратегии синтеза 12,13-азиридилил Еро В, а также обнаруженная изомеризация производного **53** под действием кислотного катализа. Важным в практическом отношении результатом работы является выявление цитотоксической активности MOM-эфира **48** относительно линий раковых клеток.

Следует также отметить весьма представительный список публикаций в высокорейтинговых журналах, отражающих основное содержание диссертации.

В целом диссертационная работа Г.Р. Сунагатуллиной может рассматриваться как многоплановое и законченное исследование, выполненное на высоком научном уровне.

Основные замечания по автореферату сводятся к следующему:

1. На схемах 1 и 2 (с. 7) явно не хватает информации о выходах полученных соединений.

2. Большинство выходов целевого продукта **11** в таблице 1 (с. 11) не превышает 50%. Это весьма странно на фоне заявления соискателя о том, что «при использовании NaHMDS в условиях №6 ... реакция протекала без образования побочных продуктов (ТСХ)». Между тем выход дитиолана **11** в этих условиях составляет лишь 43%. Возникает закономерный вопрос: что тогда находится в остатке?

3. Из текста (с. 14, схема 11) неясно, удалось ли подтвердить структуру соединения **26** и каков его выход. С другой стороны автор пишет о выделении промежуточного продукта **34** (схема 13, с. 15) с выходом 11%. Остается непонятным, удалось ли выделить это соединение индивидуально и подтвердить его строение? Или оно так и осталось под грифом «предположительной структуры»?

4. На сс. 20 и 21 соискатель упоминает об использовании квантовохимических расчетов в ходе структурного анализа изомеризации (схема 23) и соединения **57**. По моему мнению в отличие от рутинных спектров ЯМР результаты такого рода нуждаются пусть в кратком, но ясном изложении в автореферате: метод расчета и что конкретно удалось в плане структурного анализа подтвердить (в частности, относительные энергии стереоизомеров, отдельные параметры строения и т.д.). Поскольку все это – очень важный результат независимого структурного анализа.

Сказанное не умаляет значимости полученных результатов.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Сунагатуллиной Гульназ Разилевны «Синтез нового C¹⁵-C³-модифицированного C¹⁰-C¹¹-дегидроаналога эпотилона D» является научно-квалификационным исследованием, в рамках которого получены ценные в теоретическом и прикладном аспектах научные результаты в области органической химии, а именно, предложен 16-стадийный синтез нового C¹⁵-C³-модифицированного аналога эпотилона D на основе R-(-)-карвона. Данное исследование выполнено на современном экспериментальном и теоретическом уровнях. Представленная работа по своим качествам отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а её автор Сунагатуллина Гульназ Разилевна **заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.**

Кузнецов Валерий Владимирович, доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), профессор кафедры «Физика» Уфимского государственного нефтяного технического университета.
E-mail: kuzmaggy@mail.ru; тел.: 8-903-31-26-775.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

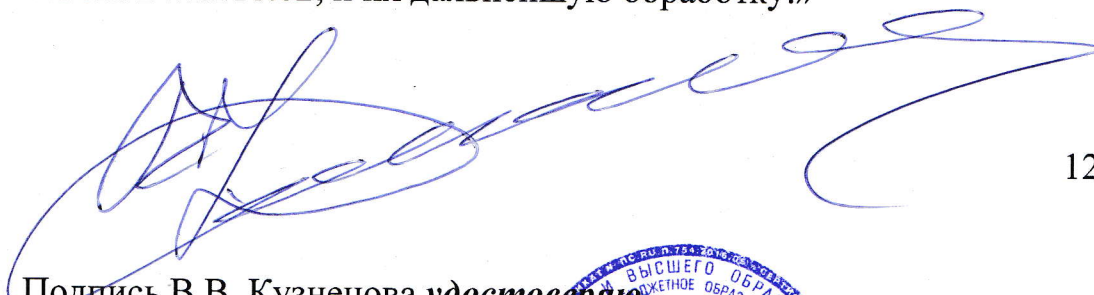
высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»;

450064, РБ, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел.: (347) 242-03-70,

e-mail: info@rusoil.net, адрес официального сайта организации:

<http://www.rusoil.net>

«Я, Кузнецов Валерий Владимирович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.»



12.02.2024 г.

Подпись В.В. Кузнецова *удостоверяю*
Нач. ОРП



О.А. Дадаян