

## ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Сунагатуллиной Гульназ Разилевны  
«Синтез нового C<sup>15</sup>-C<sup>3</sup>-модифицированного C<sup>10</sup>-C<sup>11</sup>-дегидроаналога эпотилона D»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Эпотилоны представляют собой макроциклические лактоны, обладающие полезными противогрибковыми и цитотоксическими свойствами. Особое место среди них занимает эпотилон D, представляющий собой один из классов цитотоксических макролидов, способных вызывать остановку митоза. Эпотилон D продемонстрировал *in vitro* цитотоксическую активность в группе клеточных линий человека, эквивалентную активности паклитаксела. *In vivo* эпотилон D также показал значительную противоопухолевую активность в ряде моделей ксенотрансплантатов, включая ксенотрансплантаты, устойчивые к паклитакселу. В связи с этим тема диссертационной работы, посвященная разработке синтеза модифицированного дегидроаналога эпотилона D и блоков для синтеза высокоактивных 12,13-азиридилилпроизводных и макролактамов топологии природного эпотилона B является **актуальной**.

Представленная диссертационная работа демонстрирует успешное достижение поставленных целей:

- разработку *one-pot* метода для синтеза C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-фрагмента аналога Epo D; Синтез C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> ациклических предшественников Epo D альдольной конденсацией C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> блока с C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>21</sub> альдегидами, соответственно;
- разработку подходов к синтезу макролактонов с использованием классического (Ямагучи) и альтернативных (Джулия-Кочински, метатезис (RCM)) методов;
- разработку C<sub>11</sub>-C<sub>21</sub> блок-синтонов для синтеза природных эпотилонов из R-(–)-карвона и получение C<sub>15</sub>-аминопроизводных.



**Новизна работы** заключается в разработке многостадийного полного синтеза нового  $C^{15}-C^3$  модифицированного аналога эпотилона D на основе *R*-(-)-карвона, в ходе выполнения которого:

– предложен простой и эффективный синтез  $C_1-C_5$  фрагмента из *R*-(-)-пантолактона;

– найдены оптимальные условия енолизации (1*R*)-1-(1,3-дитиолан-2-ил)-2,2-диметил-1-мет-оксиметоксипентан-3-она и проведения альдольной конденсации с  $C_6-C_{21}$  и  $C_6-C_9$  альдегидами при построении  $C_1-C_{21}$  и  $C_1-C_9$  ациклических блоков;

– реакцией метатезисной макролактонизации по Граббсу получен продукт циклизации – предшественник  $C_{15}-C_3$  модифицированного аналога эпотилона D.

Диссертационная работа Сунагатуллиной Г.Р. выстроена классическим образом. Она включает введение, литературный обзор на тему «Эпотилоны – природные соединения для разработки новых противораковых препаратов», обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, а также список используемой литературы. Текст диссертации изложен на 149 страницах машинописного текста и включает 14 таблиц и 14 рисунков. Список используемой литературы содержит ссылки на 150 работ.

Во введении обоснована актуальность работы, цель, поставленные задачи научного исследования, научная новизна, практическая значимость, личный вклад автора, а также апробация результатов работы.

Литературный обзор состоит из пяти подразделов и обобщает данные как о современном состоянии химии эпотилонов, а также и способах регулирования их биологической активности. Обзор литературы является достаточно полным, проведён на высоком уровне, создает предпосылки к последующим задачам по синтезу новых ранее не описанных производных эпотилонов, что говорит об умении диссертанта логично и грамотно обобщать данные, представленные в оригинальных источниках. Обзор литературы обобщает сведения из 111 источников и изложен на 55 страницах машинописного текста.

Вторая глава диссертационной работы посвящена обсуждению полученных результатов и является логическим продолжением литературного обзора. Она полностью отражает ход проделанной работы и выводы по диссертации. Данный раздел диссертации демонстрирует важные с научной и практической точек зрения результаты, подтверждающие успешность решения всех поставленных исследовательских задач. Несомненным достоинством указанной главы диссертации является подробное и систематическое описание подходов к синтезу ранее не синтезированных производных эпотилонов, а также установление закономерностей влияния различных структурных фрагментов на биологическую активность молекулы эпотилона в целом, что свидетельствует о высокой научной квалификации диссертанта.

В экспериментальной части приведены методики синтеза новых производных эпотилонов и исследование их фармакологической активности. Материал представлен аккуратно, грамотно и в удобной для восприятия форме.

Список используемой литературы содержит 155 ссылок как на зарубежные, так и отечественные рецензируемые журналы, в том числе написанные за последние пять лет.

В целом, диссертационная работа соответствует поставленным целям и является законченным научным исследованием, соответствует требованиям ВАК.

#### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций**

Научные положения, сформулированные в диссертационной работе Сунагатуллиной Г.Р., обоснованы и в полной мере согласуются с современными представлениями в области органической химии.

В результате работы Сунагатуллиной Г.Р. сделано следующее:

– осуществлен полный синтез нового аналога эпотилона D на базе (*R*-(-)-карвона, *R*-(-)-пантолактона,  $\gamma$ -бутиролактона и исследование его противораковых свойств;



- предложена схема получения (1*R*)-1-(1,3-дителилан-2-ил)-1-метоксиметокси-2,2-диметилпентан-3-она из доступного *R*-(-)-пантолактона;
- разработан высокостереоселективный синтез C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub> ациклических предшественников аналога эпотилона D;
- разработан полный синтез из *R*-(-)-карвона нового 10,11-дегидроаналога эпотилона D.

Строение синтезированных соединений надёжно доказано при комплексном использовании физико-химических методов (РСА анализ, ЯМР-спектроскопия и т.д.), что свидетельствует о высокой степени достоверности полученных результатов.

#### **Теоретическая значимость диссертационной работы автора**

Оценивая теоретическую значимость диссертационной работы, необходимо отметить, что представленный полный синтез нового метоксиметильного аналога Еро D (общий выход 1.1%) вносит значительный вклад в систематизацию и развитие уже имеющихся подходов современной органической химии к построению целевых молекул.

#### **Практическая значимость работы автора**

У аналога Еро D 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 IC<sub>50</sub> от 30.88 до 62.59 мкМ *in vitro*.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы**

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения и выводы диссертационной работы. По материалам диссертации опубликовано 18 работ, из них 9 статей из перечня ВАК РФ и 9 тезисов докладов на конференциях различных уровней.

### **Соответствие диссертационной работы заявляемой специальности**

Тема и содержание диссертационной работы Сунагатуллиной Г.Р. соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3. «Органическая химия», а именно 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...».

### **Замечания и пожелания по диссертационной работе и ее автореферату**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет, а имеющиеся, носят частный и рекомендательный характер и никак не снижают ценности выполненного исследования.

1. В диссертационной работе в главе «Обсуждение результатов» часть изображений формулами соединений обозначены как «рисунок», а часть - как «схема», что, по-видимому, может вносить путаницу.

2. Что означает фраза (стр. 59, второй абзац снизу) в диссертации «...а также подтверждено экспериментально...»?

3. Не совсем понятно время, за которое протекает химическая реакция, т. к. на стр. 59 в диссертации (первый абзац сверху) имеется фраза «Взаимодействие протекало достаточно быстро»?

4. Что подразумевает фраза (стр. 56, первый абзац сверху) в диссертации «Глубоко модифицированный»?

### **Заключение**

В работе Сунагатуллиной Гульназ Разилевны решены важные задачи в области органической химии, а именно по синтезу новых производных эпотилонов, а также изучению их фармакологических свойств. Представленная работа по своей новизне и полученным результатам соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. в редакции от 20.03.2021 г., а ее автор Сунагатуллина Гульназ Разилевна, заслуживает



присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности  
1.4.3. Органическая химия.

**Тухватшин Вадим Салаватович**

кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия);

доцент кафедры органической и биорганической химии института химии и  
защиты в чрезвычайных ситуациях ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки  
и технологий», доцент

E-mail: vadimtukhvatshin@yandex.ru

Телефон: +7(347) 229-97-29

Тухватшин Вадим Салаватович

24.01.2024



Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Уфимский университет науки и технологий»  
(ФГБОУ ВО «УУНиТ»)

Почтовый адрес: 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32

Телефон: +7(347) 229-97-29

Адрес электронной почты: rector@uust.ru

почты:

Сайт: <https://uust.ru/>

Подпись Тухватшина В.С. заверяю  
Ученый секретарь Ученого совета УУНиТ,  
кандидат филологических наук, доцент



Ефименко Н.В.

Я, Тухватшин Вадим Салаватович, согласен на включение моих персональных  
данных в документы, связанные с работой диссертационного совета  
24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.