

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.02, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 21 февраля 2024 г. № 119

О присуждении Сунагатуллиной Гульназ Разилевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез нового C^{15} - C^3 -модифицированного C^{10} - C^{11} -дегидроаналога эпотилона D» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 16 ноября 2023 г. (протокол заседания № 109) диссертационным советом 24.1.218.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом № 370/нк от 20 декабря 2018 г.).

Соискатель – Сунагатуллина Гульназ Разилевна, 19 ноября 1995 года рождения. В 2018 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» (БашГУ). В период подготовки диссертации с 01.10.2018 по 30.09.2022 г. соискатель Сунагатуллина Гульназ Разилевна обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. С 01 октября 2019 года работала в должности инженера лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. С 21 ноября 2022 года по настоящее время соискатель продолжает работать в должности младшего научного сотрудника той же лаборатории.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Научный руководитель – Мифтахов Мансур Сагарьярович, доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (02.00.03 – Органическая

химия), главный научный сотрудник, заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Злотский Семён Соломонович – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (02.00.03 – Органическая химия), заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»;

Тухватшин Вадим Салаватович – кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент (02.00.03 – Органическая химия), доцент кафедры органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий»

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах оппонентов указано, что диссертация Сунагатуллиной Гульназ Разилевны «Синтез нового C^{15} - C^3 -модифицированного C^{10} - C^{11} -дегидроаналога эпотилона D» представляет собой законченное научное исследование, в котором на основании выполненных автором исследований решена важная задача в области органической химии: представлены новые пути синтеза аналогов эпотилона D, представляющих значительный интерес в качестве биологически активных и лекарственных препаратов. Представленная работа по своей актуальности тематики, научной новизне, значению для науки и практики, объему и уровню соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор, Сунагатуллина Гульназ Разилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (ПФИЦ УрО РАН) (г. Пермь) в своем положительном отзыве, подписанном 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), указала, что диссертационная работа Сунагатуллиной Гульназ Разилевны «Синтез нового C^{15} - C^3 -модифицированного C^{10} - C^{11} -дегидроаналога эпотилона D» соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия и представляет собой актуальную, логически завершённую научно-квалификационную работу,

творческую и содержательную, вносит существенный вклад в химию природных соединений. В заключении отмечается, что диссертация соискателя Сунагатуллиной Гульназ Разилевны «Синтез нового C^{15} - C^3 -модифицированного C^{10} - C^{11} -дегидроаналога эпотилона D» 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 действующей редакции), а ее автор, Сунагатуллина Гульназ Разилевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 18 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 9 статей в научных рецензируемых изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК РФ, Web of Science и Scopus, а также 9 тезисов докладов на научных конференциях. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационной работы: представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Валеев, Р.Ф. Синтез хирального блока для фрагмента C^1 - C^5 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^6 - C^{21} и C^6 - C^9 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. 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.
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 // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57, № 6. – С. 802-819.
6. **Сунагатуллина, Г.Р.** Особенности протекания реакции Байера-Виллигера в случае сложного разнотипно функционализированного субстрата / **Г.Р. Сунагатуллина**, С.Л. Хурсан, А.Н. Лобов, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов // Известия Академии Наук. Серия химическая. – 2023. – Т. 72, № 10. – С. 2392-2398.

На автореферат диссертации поступило 6 отзывов от:

д-ра хим. наук, доцента, заместителя директора по научной работе Байкальского института природопользования Сибирского отделения РАН (БИП СО РАН) Бурдуковского Виталия Федоровича; канд. хим. наук, доцента кафедры медицинской химии, лаборатории синтеза биоактивных малых молекул Института химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Сапегина Александра Владимировича; канд. хим. наук, научного сотрудника Научного центра трансляционной медицины автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус» Альмухаметова Айдара Зуфаровича; канд. хим. наук, старшего научного сотрудника лаборатории направленной функционализации Органических молекулярных систем Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) Примы Дарьи Олеговны; канд. хим. наук, ведущего научного сотрудника Научного центра трансляционной медицины автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус» Чернышова Владимира Владимировича; д-ра хим. наук, профессора кафедры «Физика» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ) Кузнецова Валерия Владимировича.

В положительных отзывах имеются следующие вопросы, замечания и пожелания:

Ведущая организация:

1. В работе встречаются опечатки, однако их количество невелико.
2. На с.56 нет точки в заголовке, пропущено М в 3-ей строке, в экспериментальной части соединения расположены не по порядку возрастания номеров, что затрудняет чтение работы.
3. В схеме 2.39. стоит знак нагрева, однако температура реакции не указана.
4. Номер альдегида на схеме 2.39. **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**.

Отзывы на автореферат:

1. На стр. 16 3 абзац «снятие TBDPS-защитной группы», на схеме 15 соединение **40** имеет TBDMS группу.
2. Какова конфигурация ОН-замещённого С-атома **55**?
3. На схеме 2 возникает аббревиатура «TBSCl», тогда как в тексте работы TBDMSCl.
4. На Схемах 1 и 2 и в тексте автореферата отсутствуют какие-либо сведения о выходах полученных соединений;
5. Стр. 10, 2 абзац – на наш взгляд, не совсем корректно говорить о «модельной реакции получения енолсилилового эфира **18** из кетона **10**», поскольку в итоге эфир **18** в этой реакции не образуется.
6. По Схеме 5 – скорее всего, при использовании только 1 экв. LDA

образующаяся соль **16** превращается обратно в исходное соединение **10** не за счет действия TMSCl, который указан над соответствующей стрелкой, а в результате выделения реакционной массы при обработке водой.

7. В тексте автореферата стоило упомянуть о снятии триэтилсилильной защиты с соединения **47** (стр. 18, Схема 18), в результате которого получается исследуемая в биологической части работы молекула **48**.

8. В разделе 6.2 в синтезе используется альдегид **52**, при этом на Схеме 21 он изображен как смесь двух диастереомеров, а на Схеме 22 – как индивидуальный энантиомер. Какая из структур является верной?

9. Линию клеток НЕК293 некорректно относить к раковой линии клеток.

10. При приведении схем химических превращений стоит придерживаться единообразия в написании одних и тех же функциональных групп и фрагментов молекул.

11. На стр. 16 схема 15 - стадия генерирования концевой двойной связи в соединении **40**. Чем обоснован выбор реакции Джулиа-Кочински? Не проще ли использовать классический метод Виттига с использованием иллада соответствующей фосфониевой соли?

12. Присутствуют единичные орфографические и стилистические ошибки.

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

14. 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?

15. 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»?

16. На стр. 20 и 21 соискатель упоминает об использовании квантовохимических расчетов в ходе структурного анализа изомеризации (схема 23) и соединения **57**. По нашему 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.

Во всех отзывах отмечается актуальность, научная новизна, достоверность сделанных выводов, практическая значимость, а также соответствие требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а

также то, что автор диссертационной работы, Сунагатуллина Гульназ Разилевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор по специальности 02.00.03 – Органическая химия, член-корр. Академии наук РБ, заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» **Злотский Семён Соломонович** является ведущим специалистом в области химии циклических ацеталей и их гетероаналогов. Автор 12 монографий, более 700 научных публикаций и 234 авторских свидетельств на изобретения и патенты.

Кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, доцент по специальности 02.00.03 – Органическая химия, доцент кафедры органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» **Тухватшин Вадим Салаватович** является ведущим специалистом в области органического синтеза, а также в области молекулярного дизайна органических молекул, автор более 80 научных работ, среди которых заметное место занимают работы, связанные с синтезом гетероциклических соединений.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (ПФИЦ УрО РАН) (г. Пермь) на высоком уровне проводятся исследования в области химии гетероциклических соединений, тонкого органического синтеза и металлоорганической химии переходных металлов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

обоснована стратегия и разработан 16-стадийный синтез нового C¹⁵-C³-модифицированного C¹⁰-C¹¹-дегидроаналога эпотилона D ((3R,6R,7S,8S,10E,12Z,15S)-7-гидрокси-3-(метоксиметокси)-4,4,6,8,12-пентаметил-15-[(E)-1-(2-метилтиазол-4-ил)проп-1-ен-2-ил]ок-сациклогексадека-10,12-диен-2,5-диона) с общим выходом 1.1% на основе доступных исходных соединений;

впервые предложен *one-pot* синтез C¹-C⁵ хирального блока ((1R)-3-трет-бутилдиметилсилилокси-1-(1,3-дитиолан-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-она) на основе доступного природного R(-)-пантолактона восстановлением до соответствующего C²-OTBDMS лактола с последующей дециклизацией этантиолом и встраиванием фрагмента этилкетона;

при построении C¹-C²¹ и C¹-C⁹ ациклических блоков **выявлены** оптимальные условия енолизации C¹-C⁵ блока и проведения альдольной конденсации с C⁶-C²¹ и C⁶-C⁹ альдегидами;

на завершающем этапе **испытаны** варианты макролактонизации по Ямагучи, Джулиа-Кочински, и метатезисного циклозамыкания подходящих ациклических предшественников.

В результате метатезисным циклозамыканием ациклического сложного эфира ((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-еноата) с концевыми олефиновым и «внутренним» пропенным связями **получен** целевой аналог эпотилона D;

изучены цитотоксические свойства полученного C¹⁵-C³-модифицированного C¹⁰-C¹¹-дегидроаналога эпотилона D;

показано, что синтезированный C¹⁵-C³-модифицированный C¹⁰-C¹¹-дегидроаналог эпотилона D обладает умеренной противораковой активностью. Этому, предположительно, способствовали изостерические структурные изменения в C¹⁵-C³-фрагменте и наличие MOM-защитной группы при C³-гидроксиле целевого соединения.

Таким образом, выполнен синтетический проект C¹⁵-C³-модифицированного C¹⁰-C¹¹-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 γ -бутиролактон; а в финале межмолекулярная конденсация кислотной и спиртовой компонент и внутримолекулярная циклизация полученного α,ω -непредельного эфира выполнена с использованием катализатора Граббса. В итоге получен целевой аналог эпотилона D в виде C³-метоксиметильного эфира из R-(–)-карвона в 16 стадий с общим выходом 1.1%.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты вносят вклад в химию карвона и эпотилонов, а также имеют значение для установления взаимосвязи «структура-активность» и поиска высокоактивных и метаболически устойчивых противораковых препаратов ряда эпотилонов для использования в медицине.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и применены новые подходы в осуществлении полного синтеза аналога эпотилона D.

получены ациклические и циклические предшественники аналога эпотилона D, отработаны классические (по Ямагучи), альтернативные (олефинирование по Джулиа-Кочински и метатезис с катализатором Граббса 2 поколения) методы макролактонизации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты экспериментальных работ однозначно подтверждены с помощью современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ЯМР-спектроскопии, ИК-

спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной хроматографии и перекристаллизации;

идея работы базируется на использовании *R*-(–)-карвона в качестве хиральной матрицы, обеспечивший выход к главному блоку со стереохимически чистой *Z*-тризамещенной двойной связью и корректной стереохимии C^{15} -хиральным центром. В этом аспекте важным представляется также участие *R*-(–)-пантолактона как хиральной субъединицы, несущей гем-диметильную группу с удобными для последующей работы близлежащей функционализацией в построении нижнего C^1 - C^5 блока.

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, в том числе с применением современных систем сбора и обработки информации (электронные базы данных Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate analytics)).

Личный вклад соискателя 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.

В ходе защиты и обсуждения диссертации официальными оппонентами и членами диссертационного совета были высказаны следующие **критические замечания и вопросы**:

1. Объем литературного обзора неоправданно завышен (стр. 10-55). Не все материалы литературного обзора необходимы для обоснования работы и ее выполнения.
2. Исследования противораковой активности занимают одну страницу (стр. 77), что недостаточно для доказательства важности и ценности полученных соединений.
3. Для кристаллических продуктов было бы полезным выполнить рентгеноструктурный анализ, что важно для установления пространственной ориентации функциональных групп, определяющих биологическую активность.
4. В диссертационной работе в главе «Обсуждение результатов» часть изображений формул соединений обозначена как «рисунок», а часть – как «схема», что, по-видимому, может вносить путаницу.
5. Что означает фраза (стр. 59, второй абзац снизу) в диссертации «... а также подтверждено экспериментально...»?
6. 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»?
7. Что подразумевает фраза (стр. 56, первый абзац сверху) в диссертации «Глубоко модифицированный»?
8. Рассмотрим структуры: природный эпотилон В и ваш предлагаемый модифицированный аналог эпотилона D, большинство биологически активных природных лактонов имеют ω -вторичную гидроксильную группу, также, как и в

эпотилоне В, а у вас содержится первичная гидроксильная группа. Можно было бы взять вторичную гидроксильную группу и добавить какой-нибудь заместитель и возможно, по активности она проявила бы себя лучше, хотя, конечно, трудно спрогнозировать активность, будет ли хуже или лучше пока не получишь и не испытаешь на биоактивность.

9. В соединение **14** на 17 слайде вам не удалось снять дитиолановую защитную группу в условиях MeI/CaCO₃. Не пробовали провести данную стадию в стандартных условиях с использованием солей ртути, например, красной окиси ртути HgO?

10. Для окисления соединения **30** вы используете систему TEMPO/PhI(OAc)₂, пробовали провести эту стадию с использованием MnO₂?

11. Катализатор Граббса 2 поколения для реакции метатезиса сами получали или покупной?

12. Возможно, 10,11-двойная связь сыграла роль в цитотоксичности. Может, необходимо было синтезировать аналог хотя бы по двойным связям, приближенный к природному эпотилону D, либо получить полностью гидрированный, либо эпоксид?

13. На стадии метатезисной макролактонизации ациклического предшественника **15**, какие побочные продукты образовывались. Чем обусловлена селективность реакции?

14. Если реакция метатезисной макролактонизации протекает селективно, и бимолекулярных взаимодействий нет, то пытались уменьшить степень разбавления и поднять температуру, поскольку мономолекулярная реакция имеет больше энергии активации в отличие от бимолекулярной реакции?

15. Вы поставили целью работы «разработку синтеза модифицированного в C¹⁵-C³-участке C¹⁰-C¹¹-дегидроаналога эпотилона D», тема вашего исследования закрыта или есть необходимость дальше продолжать работу по данной теме?

Соискатель согласился с замечанием 4. На остальные ответил и привел собственную аргументацию (вопросы 1-3, 5-15):

Ответ на вопрос 1: в литературном обзоре привели материалы за последние 20 лет, которые охватывают синтез и изучение цитотоксических свойств природных и новых эпотилонов. Большой объем литературного обзора обусловлен громоздкими формулами рассматриваемых структур и, кроме того, мы посчитали актуальными освещение исследований в данной области, что и привело к такому объему информации.

Ответ на вопрос 2: в работе приведен первичный скрининг полученного соединения. По мере дальнейших исследований планируется расширение информации о цитотоксичности.

Ответ на вопрос 3: соединения представляли собой маслообразную массу или жидкость, структуры которых были надежно установлены методами спектроскопии.

Ответ на вопрос 5: экспериментальным подтверждением положения TBDMS-группы в соединении (1R)-3-третбутилдиметилсилилокси-1-(1,3-дитиолан-2-ил)-2,2-диметилпропан-1-ола является отсутствие продукта окисления при действии системы TEMPO-PhI(OAc)₂.

Ответ на вопрос 6: ход реакции контролировали методом ТСХ. Реакция проходила в течение часа.

Ответ на вопрос 7: возможно, не совсем корректная формулировка. Нами имеется в виду структурная трансформация в 2 участках эпотилона D: изостерическое смещение CH_2 группы на C^{15} - C^3 участке эпотилона и добавление 10,11-двойной связи.

Ответ на вопрос 8: в отличие от природного эпотилона В, наш аналог содержит более устойчивый фрагмент α -гидроксикислоты. Эта структура была изучена в виртуальном скрининге в лаборатории «Молекулярная фармакология» в Санкт-Петербурге, где были получены хорошие результаты по прогнозам противораковой активности. Поэтому была выбрана эта модифицированная структура эпотилона для синтеза.

Ответ на вопрос 9: в стандартных условиях не пробовали.

Ответ на вопрос 10: окисление с использованием MnO_2 приводило в основном к образованию *транс*-альдегида.

Ответ на вопрос 11: катализатор покупной, хранится под аргоном.

Ответ на вопрос 12: здесь мы ориентировались на эпотилон 490, который содержит 10,11-двойную связь и обладает хорошей цитотоксичностью, также это позволяло нам в дальнейшем функционализировать в виде азиридинов.

Ответ на вопрос 13: по ТСХ наблюдали образование единственного продукта реакции. Селективность обусловлена высоким разбавлением.

Ответ на вопрос 14: реакцию проводили при высоком разбавлении и при комнатной температуре, реакцию с меньшим разбавлением и повышением температуры не проводили.

Ответ на вопрос 15: в ходе работы получили новый метоксиметильный аналог эпотилона D, и он проявил умеренную цитотоксическую активность. В дальнейших работах мы заменили метоксиметильную группу на диметилтретбутилсилильную, и на этапе окисления C^1 - C^9 -альдегида получали гидроксикислоту. Возможно, наличие метоксиметильной группы или трансформация в C^{15} - C^3 -участка эпотилона D привели к данным результатам цитотоксичности. Поэтому в дальнейшей работе мы сделали упор на природный эпотилон В и макролактамы с C^{12} - C^{13} -азиридином, которые позволяют использовать их также в таргетной химии. Работа по данной теме продолжается.

Диссертационная работа Сунагатуллиной Гульназ Разилевны «Синтез нового C^{15} - C^3 -модифицированного C^{10} - C^{11} -дегидроаналога эпотилона D» полностью соответствует критериям, содержащимся в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции).

На заседании 21 февраля 2024 г. диссертационный совет принял следующее решение: за решение задачи по разработке синтеза модифицированного в C^{15} - C^3 -участке C^{10} - C^{11} -дегидроаналога эпотилона D и разработке блоков для синтеза высокоактивных 12,13-азиридинилпроизводных и макролактамов топологии природного эпотилона В, имеющее важное научное и практическое значение в области органической химии, присудить Сунагатуллиной Гульназ Разилевне ученую степень

кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки).

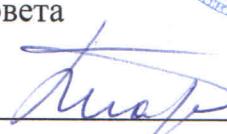
При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по профилю защищаемой специальности (1.4.3. Органическая химия), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 17, против – нет, воздержавшихся – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор



 / Хурсан Сергей Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор



/ Шарипов Глюс Лябибович

21.02.2024