

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Макаева Зайнутдина Рамильевича
«Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым
простагландинами и их аналогам на основе лактондиола Кори»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3 — Органическая химия**

Диссертационная работа Макаева З.Р. посвящена актуальной проблеме разработки синтетических подходов к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам (суPG) и их структурно упрощенным аналогам. Выбор темы исследования обоснован высокой медицинской значимостью: раковые заболевания остаются одной из основных причин смертности в мире, и поиск новых противоопухолевых агентов представляет собой актуальную задачу современной химии и медицины. Известная цитотоксичность кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов, в частности 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, в отношении различных раковых клеток создает предпосылки для разработки на их основе клинически приемлемых препаратов. Ограниченная химическая стабильность природных суPG и недостаточная разработанность синтетических подходов к их получению и аналогам обуславливают необходимость проведения исследований, представленных в диссертации.

Диссертационная работа содержит значительный объем оригинальных научных результатов:

1. Разработан и реализован полный синтез метилового эфира ($\pm$)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ из коммерчески доступного ($\pm$)-лактондиола Кори в 10 стадий с общим выходом 4,6 %. Ключевые методические достижения включают селективный гидролиз C₁₁-OTES защитной группы в присутствии C₁₅-OTBS в системе лимонная кислота–THF–H₂O; диастереоспецифичное генерирование $\Delta^{12,14}$ -диеновой системы на завершающей стадии синтеза с образованием термодинамически выгодного E,E-изомера.

2. Систематически изучена тиа-реакция Михаэля с участием ($\pm$)-метил-5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-илацетата, выявлена предпочтительность присоединения тиолов по экзоциклической двойной связи диенона. На основе анализа спектров ЯМР установлена относительная конфигурация хиральных центров в диастереомерных бис-аддуктах Михаэля.

3. Синтезированы оптически активные производные на основе хирального (–)-лактондиола Кори: (+)-метил-5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил-ацетат и его фенилсульфидные и сульфонные производные. Показано, что хиральные соединения в 3-5 раз более активны, чем их рацематы.

4. Получены структурные модификаты — пропаргильный эфир ($\pm$)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-илацетата и этаноламид ($\pm$)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-илуксусной кислоты как биоизостеры 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂.

5. Впервые выполнен полный синтез этаноламида ($\pm$)-простагландина B₂ (PMB₂), имеющий самостоятельное значение для изучения биологической активности.

6. Продемонстрирована возможность использования 1,1-гем-дигидропероксида циклогексанона в инициировании ретро-тиа-реакции Михаэля для временной «консервации» нестабильных суPG в виде более стабильных соответствующих 9-тиа-производных.

Все указанные результаты являются оригинальными и соответствуют критериям научной новизны. Положения, выносимые на защиту, полностью отражают основные научные результаты диссертации и убедительно подкреплены материалами, изложенными в автореферате. Степень достоверности полученных результатов является высокой, что обеспечивается применением комплекса взаимодополняющих современных физико-химических методов исследования (ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты, масспектрометрии, элементного анализа).

Основные результаты диссертации представлены в виде 8 тезисов доклада на российских и международных научных конференциях и опубликованы в 7 рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы данных, что подтверждает хороший уровень проведенных исследований. Выводы логично вытекают из содержания работы и адекватно отражают достигнутые научные результаты

По автореферату имеются следующие *вопросы и замечания*:

1. В разделе, посвященном синтезу этаноламида, указано, что при взаимодействии ($\pm$)-16 с водным этиламинном образуется циклический амид **40**. Было бы полезно привести более детальное объяснение механизма этой неожиданной трансформации и обсудить условия, при которых происходит циклизация вместо простого амидирования. Это позволило бы лучше понять реакционную способность исходного диенена.

2. Показано, что при использовании 1,1 эквивалента PhSH образуется исключительно моноаддукт **27**, тогда как при избытке реагентов и УФ-облучении получаются бис-аддукты **28** и **29**. Было бы желательно привести более подробное обсуждение причин такой высокой селективности в первом случае и механизма, обеспечивающего переход к бис-аддуктам при форсированных условиях.

3. Отмечается, что полученный этаноламид ($\pm$)-**39** не проявил цитотоксичности в отношении протестированных клеточных линий (НЕК-293, НТС-116, МСF-7), хотя предполагалась его активность как аналога 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ - PMJ_2 . Было бы полезно расширить спектр протестированных клеточных линий, в частности включить линии рака кожи (кератиноциты A431, меланомные клетки B-16F10), которые, согласно литературным данным, чувствительны к подобным соединениям. Это позволило бы более полно оценить потенциал синтезированного соединения.

В целом, диссертационная работа Макаева З.Р. «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори» представляет собой законченную научную работу; по объему, критериям актуальности, научной новизны и практической значимости отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 824, в действующей редакции), а ее автор — Макаев Зайнутдин Рамильевич заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 — Органическая химия.

