

## Отзыв

на диссертационную работу Салимовой А.Р. «Ti-катализируемое гомо- и кросс-цикломагнирование 1,2-диенов в синтезе природных и синтетических  $nZ,(n+4)Z$ -диеновых кислот – ингибиторов топоизомераз I и II», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. – органическая химия и 1.4.16. – медицинская химия

### 1 Актуальность темы диссертации

Создание эффективных и малотоксичных противоопухолевых препаратов является важнейшей социально значимой задачей. Перспективным подходом к ее решению является поиск новых соединений, целенаправленно действующих на опухолевые клетки, в результате чего происходит их гибель.

Известно, что перспективной внутриклеточной мишенью, играющей важную роль в процессах канцерогенеза, являются топоизомеразы. Поэтому поиск и создание методов синтеза ингибиторов топоизомераз является актуальной задачей и перспективным направлением научных исследований, лежащих на стыке органической и медицинской химии. Среди известных в настоящее время ингибиторов топоизомераз человека большим потенциалом обладают  $5Z,9Z$ -диеновые кислоты, выделяемые из различных природных источников. Известные методы синтеза этих соединений многостадийны, трудоемки и требуют применения дорогостоящих реактивов.

Целью диссертационной работы Салимовой А.Р. является создание эффективных малостадийных, универсальных стереоселективных методов синтеза  $nZ,(n+4)Z$ -диеновых кислот и их производных, содержащих в своей структуре  $1Z, 5Z$ -диеновую группировку.

### 2 Научная новизна и практическая значимость работы

В диссертационной работе Салимовой А.Р. предложен принципиально новый подход к конструированию непредельных высших карбоновых кислот,

содержащих  $nZ,(n+4)Z$ -двойные связи, базирующийся на гомо- и кросс-циклагнировании 1,2-диенов, позволяющий варьировать положение диеновой системы относительно карбоксильной группы и получать различные функционально замещенные диеновые кислоты.

В результате проведенных исследований разработан эффективный каталитический метод синтеза природных и синтетических карбоновых  $nZ,(n+4)Z$ -диеновых кислот с высокими выходами и стереоселективностью.

Путем перекрестного межмолекулярного цикломагнирования терминальных алифатических и O-содержащих 1,2-диенов с помощью реактивов Гриньяра в присутствии активированного Mg, катализируемого  $Cp_2TiCl_2$  и последующего гидролиза образующихся 2,5-диалкилиденмагнезациклопентанов до тетрагидропирановых эфиров алкадиенолов и окисления последних по Джонсу привело к целевым диеновым кислотам с различным положением диеновой системы относительно карбоксильной группы.

Исследование ингибирующей активности полученных диеновых кислот по отношению к топоизомеразам *in vitro* позволило установить наиболее эффективные биологически активные кислоты и выявить связь между их структурой и ингибирующей активностью, что дало возможность авторам сфокусировать внимание на наиболее перспективных направлениях модификации получаемых диеновых кислот.

Используя ту же стратегию, авторами была получена (5Z,9Z)-11-фенилундека-5,9-диеновая кислота и исследована ее ингибирующая активность по отношению к топоизомеразам I и II.

Показано, что эта кислота оказывает более выраженное ингибирующее действие на топоизомеразы I и II по сравнению с (5Z,9Z)-11-эйкоза-5,9-диеновой кислотой, также проявляющей высокую ингибирующую способность.

Разработан альтернативный подход к синтезу природных 5Z,9Z-диеновых кислот, основанный на использовании в катализируемом кросс-

цикламагнировании 1,2-диенов с алленами, содержащими терминальный 1,3-диоксолановый фрагмент. Последующий кислотный гидролиз образующегося магнезоциклопентана приводит к диеновому альдегиду, при окислении которого по Джонсу образуется целевая диеновая кислота. Образование на промежуточной стадии синтеза данного альдегида открывает путь к получению триеновых и полиеновых кислот путем вовлечения образующегося альдегида в реакцию Виттига.

Универсальность разработанной стратегии стереонаправленного синтеза диеновых кислот продемонстрирована в диссертации на примере получения (5Z, 9Z)-тетрадека-5,9-диен-1,14-диовой кислоты, где на ключевой стадии использовано гомо-цикломагнирование тетрагидропиранового эфира 5,6-гепта-5,6-диен-1-ола.

В развитие этого направления осуществлен синтез различных производных (5Z,9Z)-тетрадека-5,9-диен-1,14-диовой кислоты путем каталитической этерификации алифатических и ароматических спиртов с этой кислотой с помощью ДСС/ДМАР. Образование моноэфиров протекало достаточно эффективно (выход ~69-81 %) в отличие от диэфиров (< 15 %).

Другой естественно вытекающий из логики исследования вариант синтеза 5Z, 9Z-диеновых кислот – это этерификация (5Z, 9Z)-1,14-ундека-5,9-диендиола, полученного гомо-сочетанием тетрагидропиранового эфира гепта-5,6-диен-1-ола карбоновыми кислотами с последующим окислением образующихся моно- и диэфиров.

Проведены обширные исследования по изучению цитотоксической активности полученных соединений в отношении линейных культур клеток различных видов лейкемии. Установлена высокая цитотоксическая активность диеновых кислот, определена связь строения исследуемых соединений с цитотоксической активностью, а также обнаружена высокая активность ингибирования фермента топоизомеразы I для соединений, проявивших наибольшую цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеточных линий.

### **3 Обоснованность и достоверность полученных результатов, изложенных в диссертации и автореферате**

Полученные в диссертационной работе Салимовой А.Р. научные положения и выводы убедительно обоснованы результатами проведенных синтетических, физико-химических исследований с применением современных методов идентификации органических соединений, а также испытаниями полученных соединений на биологическую активность, и их достоверность не вызывает сомнения.

Основные результаты исследований опубликованы в высокорейтинговых профильных журналах и прошли апробацию на различных конференциях. Автореферат отражает основное содержание диссертации.

### **4 Замечания и пожелания**

В целом принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеются опечатки в диссертации (например, на стр. 106).

В качестве пожелания хочется отметить, что следует развить подход к синтезу три- и полиеновых кислот, базирующегося на вовлечении промежуточно образующегося альдегида в реакцию Виттига. Это может привести к интересным синтетическим результатам, а также возможно важным результатам биологических испытаний полученных соединений.

### **5 Оценка диссертационной работы в целом**

Исходя из поставленной цели и вытекающих из нее задач, диссертационная работа Салимовой А.Р. представляет собой завершенное многоплановое исследование, выполненное на стыке органической и медицинской химии.

Автором осуществлены обширные исследования по созданию новых перспективных методов синтеза природных и синтетических  $nZ, (n+4)Z$ -диеновых кислот – ингибиторов топоизомераз, которые вносят вклад в

развитие методов стереонаправленного синтеза практически важных биологически активных соединений, базирующихся на использовании металлокомплексного катализа.

По объему и уровню научных исследований, их научной новизне и практической значимости, диссертационная работа Салимовой А.Р. соответствует критериям, установленных Положением о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 с изменениями от 26.10.2023 г. №1786, в том числе п.п. 9-14), а ее автор заслуживает присуждение степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. – органическая химия и 1.4.16. – медицинская химия.

Официальный оппонент,  
заведующий кафедрой биохимии  
и технологии микробиологических производств  
Уфимского государственного нефтяного  
технического университета  
Доктор химических наук,  
профессор

15.01.2025



Владимир Викторович Зорин

Подпись д.х.н., проф. В.В. Зорина заверяю  
Начальник отдела кадров

15.01.2025

