

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по инновационной
деятельности ФГБОУ ВО «Уфимский
университет науки и технологий»

К.Т.Н., доцент

Г.К. Агеев

2024 г.



ОТЗЫВ

ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу *Загитова Вадима Венеровича*
на тему «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E-типа
из клопростенола», представленную на соискание ученой степени кандидата
химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность темы диссертации

Термин «простаноид» включает целый ряд простагландин-подобных соединений, образующихся из ненасыщенных жирных кислот и обладающих высокой биологической активностью. Эти гормоноподобные вещества синтезируются во всех группах живых организмов - животных, высших и низших растениях.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что простаноиды являются регуляторами не только ростовых процессов растений, но и участвуют в индукции механизмов устойчивости растений к действию неблагоприятных факторов. Согласно современным представлениям, простаноиды являются важным классом сигнальных молекул, как в животных, так и растительных организмах, и участвуют в формировании стресс-ответа.

Однако все нативные простаноиды обладают двумя наиболее существенными недостатками: широким (часто противоположным) спектром биологических эффектов и краткосрочностью действия в связи с их невысокой стабильностью. Стабильность и специфичность этих соединений можно повысить путем химической модификации отдельных участков молекулы. Причем, в ряде случаев синтезируемые аналоги могут обладать более сильным физиологическим действием, чем природные. Скрининг синтетических производных простаноидов с измененной структурой открывает практически неограниченные возможности выбора аналогов простаноидов с селективным действием на те или иные системы, органы, процессы. В связи с этим синтез новых, ранее не описанных производных простаноидов на основе доступного природного сырья представляется **актуальным**.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Загитова В.В. построена классическим образом и включает введение, литературный обзор на тему «Синтезы и биологическая активность некоторых природных и синтетических простагландинов», обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, а также список используемой литературы. Текст диссертации изложен на 142 страницах машинописного текста и включает 46 схем, 22 рисунка и 3 приложения. Список литературы содержит ссылки на 84 работы.

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 трех подразделов и включает вопросы синтеза и биологической активности ряда простаноидов и создает предпосылки к последующим задачам по синтезу новых ранее не описанных производных простаноидов из клопростенола. Это говорит об умении диссертанта логично и грамотно обобщать данные, представленные в

оригинальных источниках. Обзор литературы обобщает сведения из 62 источников и изложен на 37 страницах машинописного текста.

Вторая глава диссертационной работы посвящена обсуждению полученных результатов, 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 подробные описания и обсуждения по установлению особенностей структур синтезируемых соединений с привлечением методов РСА, масс- и ЯМР-спектроскопии, что говорит о высокой научной квалификации диссертанта.

В экспериментальной части приведены методики синтеза новых соединений, представленных в диссертационной работе. Материал представлен аккуратно и в удобной для восприятия форме. Постановка эксперимента и интерпретация полученных результатов, свидетельствует о высокой научной квалификации диссертанта.

Список используемой литературы содержит 84 ссылку на зарубежные 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.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы автора состоит в оптимизации стадий, позволяющих модифицировать скелет молекулы простагландина и осуществить синтетический переход от простагландина PGF₂ α типа к простагландинам PGE₂, PGJ₂ и Δ 12-PGJ₂.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Научные положения, сформулированные в диссертационной работе Загитова В.В., обоснованы и в полной мере согласуются с современными представлениями в области органической химии. Выводы полностью отражают суть работы.

В результате проделанной работы Загитовым В.В. в полной мере раскрыт синтетический потенциал клопростенола в направлении и простаноидов J,E-типа:

- осуществлен направленный 5 стадийный синтез PGE2 аналога клопростенола;
- проведен 5 стадийный синтез 8α -F, 8β -F и 9β -F аналогов клопростенола;
- поведена трансформация в 4 стадии клопростенола в его 11-дезоксидельта^{8,9} аналог;
- поведен многостадийный синтез Δ^{12} -PGJ2 и $\Delta^{12}(E)$ -PGJ2, 15-дезоксидельта^{12,14}- PGJ2 аналогов клопростенола;

Строение синтезированных соединений надёжно доказано при комплексном использовании физико-химических методов (ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопия, а также COSY, HSQC, HMBC корреляционная спектроскопия), что свидетельствует о **высокой степени достоверности полученных результатов.**

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения и выводы диссертационной работы. По материалам диссертации опубликовано 9 работ, из них 5 статей из перечня ВАК РФ, 4 тезиса докладов на конференциях различных уровней.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы на химическом факультете Московского Государственного

университета им. М.В. Ломоносова (Москва), Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Иркутском институте химии СО РАН (Иркутск), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань).

Соответствие диссертационной работы заявляемой специальности

Диссертационная работа соответствует заявленной специальности, а именно пункту 1 «Выделение и очистка новых соединений» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

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. Являются ли разработанные методы направленного синтетического перехода от простагландинов $\text{PGF}_{2\alpha}$ типа к простагландинам PGE_2 , PGJ_2 , Δ^{12} – PGJ_2 и 15-дезоксид- $\Delta^{12,15}$ – PGJ_2 более эффективными, чем известные и используемые в настоящее время?
2. Не был ли предварительно проведен анализ биологической активности синтезированных соединений с использованием компьютерных программ до проведения испытаний на определенный вид фармакологической активности?
3. Имеется неудачное выражение на стр. 41 диссертации «... положения

фторирования...»);

4. По какой причине необходимо достаточно подробно в обсуждении результатов (стр. 39 диссертации), а не в экспериментальной части описывать ход обработки реакционной массы?

Заключение

Диссертация В.В. Загитова является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют определенное значение для науки и практики. Выводы и положения работы достоверны и обоснованы. Диссертация по ее целям, задачам, содержанию, положениям, выносимым на защиту, соответствует заявленной специальности.

По результатам, полученным в диссертации опубликовано 9 работ, в том числе, 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и 4 тезиса доклада на конференциях различных уровней.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Подводя итог, можно констатировать, что рассмотренная диссертация диссертационная работа соответствует п. 9-11, 13, 14 действующего Положения о присуждении учёных степеней, которым должны соответствовать диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук, а её автор Загитов Вадим Венерович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Загитова Вадима Венеровича «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E-типа из клопростенола», автореферат и настоящий отзыв на диссертацию были заслушаны и обсуждены на заседании кафедры органической и биоорганической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», протокол № 11 от «25» декабря 2023 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой
органической и
биоорганической
химии, д.х.н., профессор



Талипов Рифкат Фаатович

Профессор кафедры
органической и
биоорганической
химии, д.х.н., доцент



Латыпова Эльвира Разифовна

Доцент кафедры
органической и
биоорганической
химии, к.х.н., доцент



Тухватшин Вадим Салаватович

Талипов Рифкат Фаатович, доктор химических наук, профессор.

Защитил докторскую диссертацию в 1998 году по специальности 02.00.03 – Органическая химия. Ученое звание профессора получил в 2000 году по кафедре биоорганической химии.

Должность: заведующий кафедрой органической и биоорганической химии.

Контактный телефон: +7(347) 229-97-07, e-mail: talipovrf@mail.ru

Латыпова Эльвира Разифовна, доктор химических наук, доцент.

Защитила докторскую диссертацию в 2018 году по специальности 02.00.03 – Органическая химия. Ученое звание доцента получила в 2013 году по кафедре биоорганической химии.

Должность: профессор кафедры органической и биоорганической химии.

Контактный телефон: +7(347) 229-97-07, e-mail: lervirar@mail.ru

Тухватшин Вадим Салаватович, кандидат химических наук, доцент.
Защитил кандидатскую диссертацию в 2013 году по специальности 02.00.03
– Органическая химия. Ученое звание доцента получил в 2022 году по
кафедре органической и биорганической химии.
Должность: доцент кафедры органической и биорганической химии.
Контактный телефон: +7(347) 229-97-07, e-mail: vadimtukhvatshin@yandex.ru

Сведения об организации:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (ФГБОУ
ВО «УУНиТ»)

Адрес: ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450076

<https://uust.ru/>, телефон: +7(347) 229-96-46, e-mail: rector@uust.ru

Подписи Талипова Р.Ф., Латыповой Э.Р. Тухватшина В.С.

заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета УУНиТ,

кандидат филологических наук, доцент



Ефименко Н.В.