

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Загитова Вадима Венеровича

"Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E-типа из клопростенола", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Простагландины являются важными физиологически молекулами, содержащимися в большинстве тканей животных и человека. Отличительной особенностью простагландинов является их низкая стабильность из-за быстрого катаболизма. Решать эту проблему призваны методы синтетической органической химии. Изменение структурных блоков молекулы простагландина, например, ω-цепи, позволяет значительно увеличить общую стабильность молекулы, а значит и увеличить интенсивность биологического воздействия. Природные и синтетические простагландины находят применение во многих аспектах медицины, таких как терапия язвенных патологий (простагландины F- и E-типа), в офтальмологии (ω-арилокси и F-замещенные простагландины), лечении сердечно-сосудистых болезней (простоциклины) и в гинекологии (простагландины F- и E-типа). Не маловажной является установленная в последние десятилетия цитотоксичность кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов. Стоит отметить, что большинство методов синтеза простагландинов, разработанных ранее, касаются получения целевой молекулы, исходя из простых исходных составляющих и лишь несколько работ показывают переход от одного вида простагландинов к другому, таким образом данный аспект химии простагландинов является малоизученным и открывает возможности для исследовательской деятельности. Диссертационная работа Загитова Вадима Венеровича, посвященная получению новых простагландинов из клопростенола и исследованию их биологической активности, безусловно, **актуальна**.

Научная новизна проведенного исследования заключается в создании синтетических подходов для модифицирования структуры простагландина и оптимизации методик превращений, а именно:

- селективная направленная защита гидроксильных групп;

- наведение циклопентанового кора молекулы через стадию одновременного окисления свободной гидроксильной группы и отщепления мезилатной группы;
- смещение Δ^{13} двойной связи с получением кросс-сопряженной системы.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы состоит в осуществлении модифицирования простагландина $\text{PGF}_{2\alpha}$ типа клопростенола в простагландины PGE_2 , PGJ_2 и $\Delta^{12}\text{-PGJ}_2$. В ходе исследования разработаны схемы многостадийного синтеза PGE_2 аналога клопростенола; $8\alpha\text{-F}$, $8\beta\text{-F}$ и $9\beta\text{-F}$ аналогов клопростенола; 11-дезоксид- $\Delta^{8,9}$ аналогу; $\Delta^{12}\text{-PGJ}_2$ и $\Delta^{12}(\text{E})\text{-PGJ}_2$ аналогам; 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}\text{-PGJ}_2$ аналогу клопростенола. Стоит отметить, что в диссертационной работе, среди синтезированных соединений были выявлены соединения лидеры с ярко выраженной профильной биологической активностью (метиловый эфир PGE_2 и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}\text{-PGJ}_2$ аналоги клопростенола).

Структура диссертации, её содержание. Диссертационная работа Загитова В.В. изложена на 142 страницах машинописного текста, включает 46 схем, 22 рисунка, 9 таблиц и 3 приложений с данными биологических испытаний. Список использованной литературы содержит 84 ссылки на работы российских и зарубежных авторов.

Работа имеет традиционную структуру и подробное распределение по главам и разделам. Во введении раскрыта актуальность темы, определены цели и задачи исследования, сформулированы научная новизна и практическая значимость работы, приведены сведения о личном вкладе соискателя и публикациях, в которых изложены полученные результаты. В первой главе приведен подробный разбор научной литературы, посвященный полному синтезу простагландинов и их биологической активности. Глава разделена на 7 разделов, включая заключение. В ней изложены вопросы, касающиеся синтеза природных и синтетических простагландинов, биологической активности синтезированных простагландинов. Особое внимание уделено синтетическим простагландинам с ароматическим фрагментом в ω -цепи и синтезу кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов. В целом литературный обзор хорошо выверен и структурирован. Во второй главе, состоящей из 4 разделов, описано получение различных аналогов

клопростенола. Так последовательно описывается получение фторзамещенных аналогов для терапии глаукомы; получение PGE₂ аналогов для использования в гинекологии; синтез кросс-сопряженных аналогов клопростенола для терапии онкологических заболеваний; синтез некоторых “блоков” для получения новых аналогов из клопростенола. В третьей главе, также состоящей из 4 разделов, соответствующих разделам из главы 2, содержится подробное описание методик синтеза полученных в работе соединений. Приведены данные ЯМР, ИК и масс-спектрологии, а также ВЭЖХ спектры некоторых соединений, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов. Обобщение полученных результатов и выводы, отвечающие поставленным задачам, приведены в заключении диссертационной работы.

Диссертационное исследование представляет собой завершённую работу, выполненную на высоком научно-практическом уровне. Поставленная автором **цель достигнута, задачи решены в полном объеме**. Представленные в работе **научные положения и выводы** являются **обоснованными**. По материалам работы опубликовано 5 статей, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и входящих в международные базы цитирования Web of Science и Scopus.

Автореферат лаконичен и логично структурирован, в полной мере отражает структуру и содержание диссертации. Каких-либо принципиальных недостатков в диссертационной работе не обнаружено. Вместе с тем, имеется ряд замечаний, которые носят рекомендательный характер, и вопросов:

1. Почему не исследовалась цитотоксичность новых фторированных аналогов клопростенола?
2. С какой проводилась реакция изомеризации двойной связи в соединениях **29** и **38** и кем обусловлен выбор катализаторов? (стр. 54-57 диссертации).
3. Неудачное представление таблицы 9 на стр. 20 автореферата и 62 диссертации.

Отмеченные вопросы и замечания не снижают ценности и высокой положительной оценки диссертационной работы, квалификации, роли и вклада ее автора. Диссертационная работа Загитова Вадима Венеровича по актуальности решаемой проблемы, объему проведенных исследований, уровню научной

значимости **соответствуют** требованиям п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» паспорта специальности 1.4.3 Органическая химия и решает одну из основных задач органической химии, а также удовлетворяет всем требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции). Автор настоящей диссертационной работы Загитов Вадим Венерович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Султанова Римма Марсельевна

д-р хим. наук, (02.00.03 – Органическая химия), профессор по специальности «Органическая химия», профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (ФГБОУ ВО УГНТУ)

E-mail: rimmams@yandex.ru,

тел.: 8 (347) 243-16-32

«01» _____ 2024 г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уфимский государственный нефтяной технический университет (УГНТУ)
Адрес организации: Российская Федерация, 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1

E-mail: info@rusoil.net;

тел.: +7 (347) 242-03-70.

Сайт организации: <https://rusoil.net>

Подпись Султановой Риммы Марсельевны
ЗАВЕРЯЮ,

Начальник отдела по работе с персоналом

