

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Макаева Зайнутдина Рамилевича «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

1. Актуальность темы диссертационной работы.

Простагландины (PG) относятся к классу веществ липидной природы, обладающих очень широким спектром биологической активности. Синтетические и полусинтетические PG используют в качестве лекарственных средств в ветеринарии и в медицине: для родостимулирования и прерывания беременности, лечения желудочно-кишечных болезней, а также как антиагреганты и вазодилататоры в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. В последние несколько десятилетий особое внимание заслуживают кросс-сопряженные циклопентеноновые PG (суPG) и простакиды (PM): 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂, соответственно, для которых характерны антираковые, антивирусные и противовоспалительные свойства. Учитывая ограниченную разработанность темы в плане дизайна и синтеза указанных суPG и их новых оригинальных аналогов, представленная Макаевым З.Р. диссертационная работа была направлена на разработку универсального подхода к получению как метилового эфира (±)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и PMB₂, так и поиск более доступных аналогов кросс-сопряженных циклопентеноновых PG противоопухолевого действия что делает ее безусловно, **актуальной и важной**.

2. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

Научная новизна и теоретическая значимость диссертационной работы Макаева З.Р. определяется разработкой и реализацией полного синтеза метилового эфира (±)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ из (±)-бис-TES-производного лактондиола Кори в 10 стадий с общим выходом 4,6 %. Кроме того, предложен способ селективного гидролиза TES-силильной защитной группы в положении C-11 с сохранением TBS- группы при C-15. Найден способ диастереоспецифичного формирования E,E- $\Delta^{12,14}$ диеновой системы на завершающей стадии полного синтеза целевого простагландина. В рамках поиска аналогов кросс-сопряженных суPG более простого строения тиа-реакцией Михаэля получены моно- и ди- аддукты (±)-метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата с тиолами различного строения. Получены этаноламидные и пропаргильные производные (±)-метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата. Для синтезированных производных в ходе биоиспытаний обнаружены приемлемые показатели цитотоксичности в отношении ряда раковых клеток.

3.Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций.

Проведенный анализ полученных автором результатов позволяет сделать вывод, что поставленные в работе цели достигнуты, а задачи выполнены. Научные положения и выводы, сделанные в диссертационной работе, в достаточной степени обоснованы экспериментальным материалом и отражают основные результаты проведенного исследования, корректно обсуждены с позиций современных методов исследования. Достоверность полученных результатов не вызывают сомнения. Строение синтезированных продуктов надежно установлено современными физико-химическими методами анализа, приведены данные ИК-, ЯМР- ^1H , ЯМР- ^{13}C и двумерной ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии.

Хороший уровень обсуждения экспериментальных данных, последовательное и логичное изложение материала, глубокое и всестороннее рассмотрение собственных и литературных данных свидетельствует об обоснованности научных положений, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации.

Работа в целом носит завершённый характер, читается легко, написана в хорошем стиле.

4. Соответствие содержания диссертации указанной специальности.

Диссертационная работа соответствует заявленной специальности, а именно пунктам:

- 1 – «Выделение и очистка новых соединений»;
- 3 – «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул»;
- 7–«Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений».

5. Структура диссертации, её содержание.

Диссертационная работа Макаев З.Р. изложена на 144 страницах печатного текста и традиционно состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 102 наименования (ссылки на отечественную и зарубежную литературу).

Во введении автор последовательно раскрывает актуальность темы, формулирует цели и задачи, обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования. Здесь же представлены методология и методы работы, положения, выносимые на защиту, данные об апробации и достоверности результатов, а также список публикаций по теме диссертации.

Первая глава (литературный обзор) состоит из четырех разделов в которой последовательно рассматривается: общая информация по простагландинам, биосинтез кросс-сопряженных простагландинов (PG) и простаминов (PM), а также рассмотрены всевозможные методы синтеза кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов. На основе анализа литературы автор четко определил направления собственного исследования, сформировал его цели и задачи.

Вторая глава диссертации (обсуждение результатов), состоит из пяти разделов. В первом разделе описан предложенный и выполненный автором полный синтез метилового эфира $(\pm)$ -15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. Во втором разделе представлены синтез и противоопухолевая активность для α,ω -динов аналогов кросс-сопряженных суPG на основе метилового эфира $(\pm)$ -(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты. В третьем и четвертом разделе рассматриваются синтезы пропаргильного эфира и этаноламида $(\pm)$ -(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты. Пятый раздел посвящен полному синтезу этаноламида $(\pm)$ -PGB₂.

Третья глава (экспериментальная часть) содержит описание основных физико-химических методов, использованных в работе, среди которых присутствуют основные современные способы исследования и доказательства строения органических веществ: масс-, ИК-, ЯМР- спектроскопии. Так же приведены методики вновь синтезированных соединений, дающие полное представление о направлении проведенных экспериментов.

Завершают работу выводы, которые полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Предложенные схемы превращений исходных веществ в конечные продукты не вызывают возражений. Работа в целом носит завершённый характер, читается легко, написана в хорошем стиле, лаконично изложена. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

6. Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы в научных изданиях.

По материалам диссертации опубликовано 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК, а также тезисы 8 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

7. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат работы, как по структуре, так и по сути изложения полученных результатов полностью и верно отражает содержание и выводы диссертации.

8. Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации:

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы

нет, а имеющиеся сводятся к следующему:

- 1) Является ли разработанный синтез метилового эфира $(\pm)$ -15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ более эффективным, чем известные и используемые в настоящее время? Если да, то каким образом оценивалась эффективность?
- 2) На финальной стадии синтеза метилового эфира $(\pm)$ -15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ использовалась пара-толуол сульфокислота. Чем обусловлен такой выбор?
- 3) На Схеме 6 в автореферате обработка диастереомерной смеси биссульфидов **17,18,19** 3 эквивалентами *m*-CPBA приводит к образованию диенона **16** и сульфона **24** с транс-конфигурацией заместителей при цикlopentanовом кольце, при этом в структуре исходного диастереомерного биссульфида **19** цис-расположение заместителей при C-1 и C-2 положениях. Что с ним происходит?
- 4) Сульфон **46** согласно комментарию к Схеме 11 при обработке DBU не привел к формированию кросс-сопряженной диеноновой системы в **39**, хотя аналогичная реакция (Схема 9) в случае пропаргилового эфира **36** пускай и с небольшим выходом (40%) но приводит к элиминированию -PhSO₂H с образованием целевого **37**. Чем можно объяснить данную разницу?
- 5) В комментариях к Схеме 7 автореферата указано что переход **16**→**27** происходит «исключительно диастереоспецифично». Каким образом осуществлялся контроль диастереоспецифичности?
- 6) Не был ли предварительно проведен анализ биологической активности синтезированных соединений с использованием компьютерных программ до проведения испытаний на цитотоксические свойства? Если не были проведены, то на основании чего была предсказана цитотоксичность метилового эфира $(\pm)$ -(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты и его производных?
- 7) Имеются опечатки.

Сделанные замечания не затрагивают сущности работы, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и не преуменьшают теоретической и практической значимости диссертационной работы.

Заключение

По объему выполненной работы, актуальности и завершенности, научной и практической значимости диссертация Макаева З.Р. «Синтетические подходы к кросс-сопряженным цикlopентеноновым простагладинам и их аналогам на основе лактондиола Кори» является научно-квалификационной работой, посвященная разработке и реализации путей синтеза метилового эфира $(\pm)$ -15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и этаноламида PMB₂, а так же кросс-сопряженных цикlopентеноновых простагландин с потенциальной предполагаемой фармакологической активностью и отвечает требованиям пп. 9-14 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.). Автор работы Макаев Зайнутдин Рамилович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры органической и биоорганической химии
ФГБОУ ВО «Уфимский Университет Науки и Технологий»,
доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент

[Signature]

/ Латыпова Эльвира Разифовна

450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32
ФГБОУ ВО «Уфимский Университет Науки и Технологий»,
кафедра органической и биоорганической химии
E-mail: lelvirar@mail.ru
+7 (347) 2299729 (раб.)

03.07.2026

Подпись Латыповой Э.Р. заверяю:
Ученый секретарь Ученого Совета
кандидат филологических наук, доцент



[Handwritten signature]

Ефименко Наталья Вячеславовна