

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА НА ДИССЕРТАЦИОННУЮ РАБОТУ
МАКАЕВА ЗАЙНУТДИНА РАМИЛЬЕВИЧА
«СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КРОСС-СОПРЯЖЕННЫМ
ЦИКЛОПЕНТЕНОНОВЫМ ПРОСТАГЛАНДИНАМ И ИХ АНАЛОГАМ НА
ОСНОВЕ ЛАКТОНДИОЛА КОРИ», ПРЕДСТАВЛЕННУЮ НА СОИСКАНИЕ
УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК ПО
СПЕЦИАЛЬНОСТИ 1.4.3. ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

1. Актуальность темы диссертационной работы.

Простагландины (PG) являются важными и распространёнными биорегуляторами и их получению и свойствам посвящены многочисленные исследования в органической химии. В последние годы большое внимание уделяется кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам (сyPG), поскольку для них характерна антираковая, антивирусная и противовоспалительная активность.

В этой связи, рецензируемая диссертация безусловно актуальна и имеет большое фундаментальное и прикладное значение.

2. Научная ценность и новизна.

Научная новизна работы заключается в следующих результатах:

Впервые выполнен полный синтез метилового эфира $(\pm)$ -15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ из $(\pm)$ -бис-TES-производного лактондиола Кори в 10 стадий с общим выходом 4.6%;

Предложен и разработан новый метод диастереоспецифичного формирования диеновой системы на финальной стадии получения целевого продукта PG;

Изучено присоединение тиолов по экзоциклической двойной углерод-углеродной связи диеновой системы и выделены, ранее не описанные, моноаддукты;

Среди ряда синтезированных производных PG обнаружены соединения с высокой цитотоксичностью в отношении ряда опухолевых клеток.

3. Практическая значимость работы.

Для практических целей важным и полезным является разработанный и осуществлённый в диссертации 10-стадийный синтез метилового эфира $(\pm)$ -15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ с общим выходом 4.6%. Важное методическое значение имеют экспериментальные подходы созданные соискателем для синтеза моно- и дитиааддуктов PG, которые обладают значительной цитотоксической активностью.

4. Обоснованность научных положений, выводов и достоверность результатов.

Научные заключения и положения хорошо аргументированы и имеют полное теоретическо-экспериментальное подтверждение.

Достоверность полученных результатов определяется:

- совокупностью физико-химических методов анализа (ЯМР ¹H и ¹³C, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия и др.)
- комплексом современных методов и методик органического синтеза, которые позволили получить более 100 соединений и установить их структуру и пространственное строение;
- материалы диссертации представлены и обсуждены на научных международных и всероссийских конференциях.

5. Соответствие содержания диссертации указанной специальности.

Диссертация Макаева З.Р. соответствует паспорту специальности 1.4.3-Органическая химия по следующим пунктам:

- п. 1. Выделение и очистка новых соединений (все соединения охарактеризованы)
- п. 3 Развитие рациональных путей синтеза
- п. 7 Определение закономерностей «структура-свойство»

6. Структура диссертации, её содержание.

Диссертация изложена на 144 стр.; работа включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение с выводами и список литературы.

Оформление диссертации отвечает требованиям ВАК РФ, объём и содержание соответствует требованиям предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Во введении диссертант обосновывает актуальность темы, раскрывает степень её разработанности и формулирует цель и задачи работы. Изложена научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы выполнения исследований. Перечислены положения выносимые на защиту, доказана достоверность результатов и приведены сведения об апробации работы. По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 7 статей в научных рекомендованных ВАК РФ и входящих в международные базы Scopus и Web of Science.

Первая глава литературного обзора содержит основные, известные сведения о методах синтеза и биологической активности кросс-сопряжённых суРГ. Анализ этих материалов обуславливает важность и целесообразность выполненных диссертационных исследований.

В параграфе 2.1 главы 1 обсуждаются результаты полного синтеза метилового эфира простагландина J_2 . Многостадийная последовательность реакций успешно завершилась получением целевого соединения. Надёжно доказана стереохимия сформированной кросс-сопряжённой диеноновой структуры. Реализованная схема синтеза представляется удобной для препаративного получения аналогичных структур.

В параграфе 2.2 описаны синтезы производных экзометилиденциклопентенона. Надёжно доказана структура полученных моно- и дисульфидов. Цитотоксические свойства ряда синтезированных соединений показывают, что наиболее активными являются енон и сульфон, тогда как сульфиды практически не проявили способность подавлять раковые клетки.

В следующем параграфе 2.3 изложена схема синтеза пропаргилового эфира. Безусловным достижением работы является осуществлённая трансформация диеновой системы в циклопентенольную, которая легко трансформируется в целевые продукты с высокой регио- и стереоселективностью. Полученные пропаргиловые производные обладают существенно большей цитотоксичностью по сравнению с исходными реагентами.

Синтез этаноламида описан в разделе 2.4. Здесь также разработана и предложена оригинальная методика, обеспечивающая хороший выход целевого соединения.

Третья глава, экспериментальная часть, посвящена изложению использованных методов, приборов и оборудования. Большой объём экспериментальной работы, которая

детально обсуждена и проанализирована, убедительно доказывает строение и конфигурацию выделенных соединений. Высокий уровень и квалификация соискателя, как химика-синтетика, сомнения не вызывает.

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

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и цитируемых в системах Web of Science и Scopus.

Это значительно превышает требования ВАК к кандидатским диссертациям

8. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью и точно отражает основное содержание работы. Содержит все необходимые сведения для оценки работы.

9. Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации:

Существенных и принципиальных замечаний по работе не имеется. В тоже время считаю необходимым отметить:

1)Пропаргиловый эфир (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетата в приведенных данных по его сравнительной цитотоксичности (Таблица 4, стр.17 автореферата) с метиловым эфиром показало увеличение цитотоксичности в 16 раз в отношении клеток карциномы легкого (A549). Чем это можно объяснить?

2)Если соединение **17**-это продукт термодинамического контроля, то можно было бы это доказать изменением соотношения **18+19**→**17** в зависимости от температуры.

3)Чем объясняется отличие применения m-CPBA по сравнению с 1,1-дигидропероксидом в случае перехода **45**→**39** (Схема 11, страница 18 автореферата).

4)Почему в реакции $(\pm)$ -**16** с PhSH присоединение меркаптана в отличие от суPG происходит по экзоциклической двойной связи?

5)Почему в синтезе 15-d-PMJ₂ схема остановлена на этапе получения 15-d-PMB₂?

6)В пункте 1 положениях, выносимых на защиту, лучше было бы написать «синтез метилового эфира $(\pm)$ -15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ с использованием собственных оригинальных методологических разработок и ранних достижений лаборатории».

Указанные замечания не снижают общей высокой оценки работы.

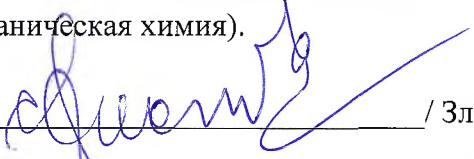
Заключение

Рецензируемая кандидатская диссертация Макаева Зайнутдина Рамильевича «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори» является завершённым, высококвалифицированным научным исследованием, которое вносит существенный вклад в тонкий органический синтез и химию простагландинов. Диссертант успешно решил сложные, актуальные синтетические задачи. Разработал и представил оригинальные методы и подходы к созданию полифункциональных гетероциклических соединений, обладающих высокой биологической активностью.

Данная работа по актуальности, научной новизне, практической ценности и объёму полученных результатов соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ N 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а автор, Макаев Зайнутдин Рамильевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет», член-корреспондент АН РБ, доктор химических наук (02.00.03 - Органическая химия), профессор (02.00.03 - Органическая химия).

 / Злотский Семён Соломонович

«09» июнь 2026

450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1, ФГБОУ ВО

«Уфимский государственный нефтяной технический университет»,
кафедра общей, аналитической и прикладной химии

E-mail: nocturne@mail.ru

Тел.: +7(347)243-16-32

Подпись д.х.н., проф. Злотского С.С. заверяю

Начальник отдела

по работе с персоналом



Дадаян О.А.

09.07.2026