

Председателю диссертационного совета
24.1.218.02 при УФИЦ РАН
д-ру хим. наук, проф. Хурсану С.Л.

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.02
по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук на базе Федерального государственного бюджетного
научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

от «13» ноября 2023 года по ознакомлению с диссертационной работой
Загитова Вадима Венеровича, представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия

Председатель комиссии – д-р хим. наук, проф. Ишмуратов Г.Ю.

Члены комиссии:

д-р хим. наук, доц. Рамазанов И.Р.

д-р хим. наук, проф. Зорин В.В.

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.02, ознакомившись с диссертационной работой младшего научного сотрудника лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Загитова Вадима Венеровича на тему «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E-типа из клопростенола» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Простагландины являются физиологически важными мессенджерами, без которых невозможно нормальное функционирование живого организма. Они содержатся в подавляющем большинстве тканей и клеток животных и человека. Природные простагландины находят применение в терапии язвенных патологий, офтальмологии, лечении сердечно-сосудистых болезней и гинекологии. Так, простагландины PGE₂ и PGF_{2α} используются для подготовки к родам и регуляции родовой деятельности у женщин.

Отличительной особенностью простагландинов, называемых также локальными гормонами, является их низкая стабильность из-за быстрого метаболического распада *in vivo*. Целенаправленные изменения в структуре молекулы простагландина, а именно ω -цепи, позволяет значительно увеличить общую стабильность молекулы, как следствие, время ее неизменного пребывания в организме, а значит и увеличить интенсивность биологического воздействия. Одним из вариантов модифицирования является введение в ω -цепь ароматических фрагментов, благодаря чему получается стабилизировать гидроксильную группу при C-15 и улучшить показатели связывания с активными центрами рецепторов.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад Загитова Вадима Венеровича состоит в поиске и изучении литературы по теме научного исследования; осуществлении синтетических экспериментов; разработке и оптимизации методик синтеза; подготовке образцов полученных соединений для дальнейших исследований методами физико-химического анализа; интерпретации данных анализов; подготовке результатов экспериментов к публикации в научных журналах; представлении работы на научных конференциях. Все данные и результаты, представленные в научно-квалификационной работе, принадлежат автору и получены им лично.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность представленных результатов гарантируется высоким методическим уровнем выполнения работы и базируется на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с использованием современного аналитического оборудования, и скрупулёзного анализа полученных результатов. Структуры всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии (включая двумерные корреляционные эксперименты), ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

4. Научная новизна и практическая значимость

На пути достижения цели были разработаны и отлажены новые методики, позволяющие модифицировать структуру молекулы простагландина. Так, для 9,11-дигидроксипроизводных клопростенола установлена возможность направленной защиты силановой защитной группой гидроксильной группы в 11 положении молекулы без затрагивания гидроксильной группы в 9 положении с помощью *N*-триэтилсилилморфолина. Установлено, что окисление гидроксильной группы в 11

положении в присутствии легко элиминирующейся группы в 9 положении приводит к необходимой циклопентеновой структуре в результате тандема реакций окисления и отщепления. Исследование реакции сдвига Δ^{13} -двойной связи с получением кросс-сопряженной системы выявило, что данный процесс может быть осуществлен в условиях катализа переходными металлами, основаниями и кислотами. Наилучшие результаты показало использование систем DABCO-MeOH и *p*TSA-CH₂Cl₂. При этом в случае DABCO удалось выделить оба стереоизомера по Δ^{12} -двойной связи, а *p*TSA давала исключительно продукт природной *E*-конфигурации. Изучение реакции взаимодействия 11,15-дизащищенного производного клопростенола с фторирующим реагентом DAST выявило сложный характер превращения из-за образования как необходимого продукта SN₂ замещения, так и аномальных продуктов, не характерных для него. Применение классического метода гидролиза сложноэфирной группы метилового эфира PGE₂ аналога клопростенола было невозможно из-за высокой вероятности эимеризации. Поэтому для решения этой задачи был применен метод гидролиза с помощью панкреатической свиной липазы.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и входящих в международные базы цитирования Web of Science и Scopus. Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней, выполнены.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Востриков, Н.С. Новый 11,13-диеноновый аналог клопростенола / Н.С. Востриков, **В.В. Загитов**, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55, №10. – С. 1506-1509.
2. Fluorine containing analogues of cloprostenol / N.S. Vostrikov, **V.V. Zagitov**, S.P. Ivanov [et.al.] // Journal of Fluorine Chemistry. – 2020. – V.235. – P. 109552.
3. Chemical F/J-Interconversion in the Prostaglandin Family: From Cloprostenol to Its Δ^{12} -J₂ and 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -J₂ Derivatives / N.S. Vostrikov, **V.V. Zagitov**, A.N. Lobov [et.al.] // ChemistrySelect. – 2021. – V. 6, N 40. – P.11022-11028.
4. **Загитов, В.В.** Синтез метилового эфира (\pm)-16-(*m*-хлорфенокси)-17,18,19,20-тетранор простагландина E₂ / **В.В. Загитов**, Н.С. Востриков // Башкирский химический журнал. – 2022. – Т. 29, №3. – С. 33-36.

5. Трансформация клопростенола в производные E-типа и сравнительное изучение их утеротонической активности / В.В. Загитов, Н.С. Востриков, Т.А. Сапожникова, М.С. Мифтахов // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – Т.57, №1. – С. 19-23.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация соответствует отрасли науки «Химические науки» и паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам:

- 1 – Выделение и очистка новых соединений;
- 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования;
- 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

7. Ценность научных работ соискателя

На примере аналога природного простагландина $PGF_{2\alpha}$ клопростенола разработаны имеющие общий характер в ряду простагландинов превращения PG F-типа в соответствующие E- и J-типа PG. Осуществлены синтезы 9 β -фтор аналогов клопростенола, выделены аномальные продукты C8 α,β -фторирования диэтиламинотрифторидом. Для 16-(*m*-хлорфеноксид)- PGI_2 исследована реакция сдвига 13,14-двойной связи и установлено образование нежелательного 12Z-изомера вместе с целевым 12E-изомером. В развитие новых подходов к получению целевых молекул разработаны методы селективной защиты и дифференцирования гидроксильных групп в 9, 11 и 15 положениях клопростенола, выполнен подбор условий мягкого гидролиза сложноэфирной группы в метиловом эфире E-типа аналога клопростенола. В итоге из клопростенола получено 3 новых фторзамещенных аналога – 8 α -, 8 β - и 9 β -фторпроизводные, 3 новых кросс-сопряженных циклопентеноновых аналога, метиловый эфир 16-(*m*-хлорфеноксид)- PGE_2 , который проявил более высокие утеротонические свойства. Стоит отметить, что среди полученного ряда 16-(*m*-хлорфеноксид)-PG есть перспективные для применения в терапии глаукомы (F-замещенные PG), использования в гинекологии (PGE) и потенциальные противораковые соединения (15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ - PGI_2).

8. Проверка диссертации на наличие заимствованного материала без ссылки на авторов

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, а также отмечает полученные лично и в соавторстве результаты, что говорит о соблюдении требований, установленных **пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней**. Итоговая оценка оригинальности по

системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 86.72% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация **Загитова Вадима Венеровича** «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E- типа из клопростенола», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования. Текст диссертации, представленной в диссертационный совет 24.1.218.02, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации (www.ufaras.ru). Диссертация **Загитова Вадима Венеровича** «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E- типа из клопростенола» может быть принята диссертационным советом 24.1.218.02 к защите по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:

Султанову Римму Марсельевну – доктора химических наук, профессора, профессора кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (ФГБОУ ВО УГНТУ); 450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1; тел.: +7 (347) 242-03-70; e-mail: rimmams@yandex.ru, сайт: <https://rusoil.net>; ректор ФГБОУ ВО УГНТУ: канд. техн. наук Баулин Олег Александрович.

Дьяконова Владимира Анатольевича – доктора химических наук, профессора РАН, ведущий научный сотрудник, руководитель группы «Лаборатория металлоорганического синтеза и катализа №25» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН); 119991, г. Москва, ул. Ленинский проспект, 47.; тел.: +7 (499) 137-29-44; e-mail:

DyakonovVA@gmail.com; сайт: <https://zioc.ru/>; директор ИОХ РАН: д-р хим. наук, академик РАН, проф. Егоров Михаил Петрович.

Рекомендовать ведущую организацию:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (ФГБОУ ВО УУНиТ); 450076, Республика Башкортостан, город Уфа, улица Заки Валиди, дом 32.; тел.: + 7 (347) 229-96-16; e-mail: rector@uust.ru; сайт: <https://uust.ru/>; ректор ВГБОУ ВО УУНиТ: д-р хим. наук, проф. Захаров Вадим Петрович.

Председатель экспертной комиссии:

д-р хим. наук, проф. Ишмуратов Г.Ю.

Члены комиссии:

д-р хим. наук, доц. Рамазанов И.Р.

д-р хим. наук, проф. Зорин В.В.

« 13 » ноября 2023 г.

Заключение

о допустимости выявленного объема текстовых совпадений между текстом диссертации и источниками, авторство которых установлено, для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной (квалификационной) работы

по диссертации Загитова Вадима Венеровича «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E- типа из клопростенола» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Экспертная комиссия в составе д-р хим. наук, проф. Ишмуратова Г.Ю., д-р хим. наук, доц. Рамазанова И.Р., д-р хим. наук, проф. Зорина В.В. рассмотрела представленный для проведения экспертизы комплект документов в составе:

1. Полный текст диссертации в электронном виде.
2. Распечатка текста диссертации.
3. Автоматический отчет системы «Антиплагиат» о выявленных текстовых совпадениях с указанием ссылок на источники совпадающих фрагментов.

Отчет о выявленных текстовых совпадениях и о количественно оцененной степени близости каждого выявленного совпадения, проведенной в системе Антиплагиат (www.antiplagiat.ru) выявил 5.78% текстовых совпадений. Содержательная экспертиза текстовых совпадений с учетом ссылок на источники совпадающих фрагментов, детальной информации о совпадающих фрагментах показала, что выявленные совпадения представляют собой общие фразы из введения и для описания методик получения веществ, названия глав списка литературы, структурные элементы схем, а также общие элементы для описания сигналов ЯМР спектров.

Таким образом, на основании анализа информации о совпадающих фрагментах, их источниках и количества оцененной степени близости каждого выявленного совпадения комиссия постановила, что выявленный объем текстовых совпадений 5.78% допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Загитова Вадима Венеровича «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E- типа из клопростенола» представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия может считаться полностью оригинальной работой.

Приложение: Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации Загитова Вадима Венеровича «С Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E- типа из

клопростенола» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3.Органическая химия (система антиплагиат www.antiplagiat.ru).

Пояснения к автоматическому отчету:

1. Источники № 06, 07, 08, 10, 15, 19, 21, 22, 29, 33, 42, 49 – содержат общепринятые аббревиатуры и расшифровки, часто употребляемые фразы и словосочетания.
2. Источники № 03, 05, 07, 11, 18, 23 – содержат общие элементы для описания сигналов ЯМР и структурные элементы схем превращения веществ.

Председатель экспертной комиссии:

д-р хим. наук, проф. Ишмуратов Гумер Юсупович

Члены комиссии:

д-р хим. наук, доц. Рамазанов Ильфир Рифович

д-р хим. наук, проф. Зорин Владимир Викторович

Председатель диссертационного совета 24.1.218.02,

д-р хим. наук, проф.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02,

д-р хим. наук, проф.



Хурсан С.Л.

Шарипов Г.Л.

«13» ноября 2023 г.