

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор биологических наук
Мартыненко В.Б.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

Диссертация «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E-типа из клопростенола» выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов.

В период подготовки диссертации с 01.10.2018 по 30.09.2022 соискатель Загитов Вадим Венерович обучался в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИЦ РАН). С октября 2022 года по настоящее время Вадим Венерович работает в должности 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 (УфИХ УФИЦ РАН).

В 2018 году Загитов Вадим Венерович окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» с присвоением квалификации «Магистр» (освоил программу магистратуры по специальности 04.04.01 «Химия»), после чего поступил в аспирантуру УФИЦ РАН по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) образовательной программы: Органическая химия, которую окончил в 2022 году с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Справка № 55/654.2 о сдаче кандидатского экзамена по специальности 1.4.3. Органическая химия выдана 29 июня 2023 года Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук».

Научный руководитель – Мифтахов Мансур Сагарьярович, доктор химических наук (1.4.3 – Органическая химия), профессор, заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение.

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Загитова Вадима Венеровича является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9–14 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О

порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Основные научные результаты, полученные соискателем

В ходе выполнения диссертационной работы получены следующие результаты:

- На примере легкодоступного аналога простагландина $\text{PGF}_{2\alpha}$ клопростенола проведены синтетические изыскания по модифицированию (введение атома F) и имеющие общие значения интерконверсии (F/J, E - переходы) в ряду простагландинов.
- Разработаны практичные варианты селективной блокировки гидроксильных групп в базисной тригидроксикислоте (клопростенол):
 - Получение 11,15-бис-OTBDPS производного метилового эфира клопростенола контролируемым силилированием метилового эфира клопростенола системой TBDPSCl/ImH в CH_2Cl_2 .
 - Синтез 15-OTBDMS производного метилового эфира клопростенола через 9,11-фенилборонатные эфиры, селективное превращение его в 11-OTES эфир действием триэтилсилилморфолина, мезилирование свободной 9-ОН группы, селективный гидролиз 11-OTES защитной группы с получением прекурсора для окисления – метилового эфира 11-гидрокси-9-мезилокси-15-*терт*-бутилдиметилсилилокси производного клопростенола.
- Изучение реакции 11,15-бис-OTBDPS производного метилового эфира клопростенола с диэтиламиносульфотрифторидом. Выделены и охарактеризованы ожидаемый $9\beta\text{-F}$ и аномальные стереоизомерные при четвертичном атоме углерода $8\alpha,\beta\text{-F}$ простагландины. Предложен возможный путь образования последних через $\Delta^{8,9}$ -производное клопростенола.
- Метилловый эфир клопростенола в 5 стадий через 11,15-бис-OTBDPS производное трансформирован в соответствующие E-типа

представители. Последние протестированы на утеротоническую активность. Результаты исследований однозначно свидетельствуют о влиянии структурных изменений в клопростеноле (F/E-переход) на утеротоническую активность.

- Изучены условия “сдвига” Δ^{13} -двойной связи в PGJ_2 типа 15-OTBDPS производном метилового эфира клопростенола в сопряжение с C11 кетогруппой. Показано, что в системе $\text{pTSA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ селективно образуется соответствующее 13E-производное клопростенола, а система DABCO/MeOH приводит к 12,13-E,Z-изомерной смеси.
- В синтезе 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ - PGJ_2 производного клопростенола использовали соответствующее J-типа 15-OTBDMS производное клопростенола, которое после гидратации силановой защитной группы и отщепления C15 –OH по Бёрджессу превращали в целевую молекулу.
- Исследованиями на цитотоксичность синтезированных кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов выявлены наиболее активные соединения - Δ^{12} - PGJ_2 и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ - PGJ_2 типа производные метилового эфира клопростенола.

Личный вклад Загитова В.В. состоит в выполнении всего объема экспериментальных исследований, обработке и обсуждении экспериментальных результатов, подготовке данных для научных публикаций, апробации результатов и написании работы.

Достоверность полученных результатов

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. Данные научной работы были представлены на конкурсе на лучшие научно-исследовательские работы Уфимского института химии УФИЦ РАН (Уфа, 2019), на V Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2020), VI междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Нижний Новгород, 2020), молодежном Международном форуме «Ломоносов - 2021» (Москва, 2021), VII Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Москва, 2021), 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2021)

Научная новизна полученных результатов

В ходе исследовательской работы разработаны методы направленного многостадийного перехода от клопростенола к его PGE₂ аналогу (5 стадий); 8 α -F, 8 β -F и 9 β -F аналогам (5 стадий); 11-дезоксид- $\Delta^{8,9}$ аналогу (4 стадии); Δ^{12} -PGJ₂ и $\Delta^{12}(E)$ -PGJ₂ аналогам (9 стадий); 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ аналогу (10 стадий).

На пути достижения цели были разработаны и отлажены новые методы, позволяющие модифицировать структуру молекулы простагландина. Так, для 9,11-дигидрокси производных клопростенола установлена возможность провести направленную защиту силановой защитной группой гидроксильной в 11 положение молекулы, не затрагивая гидроксильную в 9 положении при комнатной температуре с помощью триэтилсилилморфолина. Установлено, что окисление гидроксильной группы в 11 положении при одновременном присутствии легкоэлиминирующейся группы в 9 положении приводит к необходимой циклопентеноновой системе, благодаря тандему 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 изомера по новообразованной Δ^{12} -двойной связи, а *p*TSA давала исключительно продукт природной конфигурации. Изучение реакции взаимодействия 11,15-дизащищенного производного клопростенола с фторирующим реагентом DAST выявило сложный характер превращения из-за образования как необходимого продукта S_N2 замещения, так и нормальных продуктов не характерных для него. Так, установлено, что промежуточный продукт элиминирования HF сам вступает во взаимодействие с реагентом. 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 липазы. Панкреатическая свиная липаза показала возможность своего применения к подобному классу соединений.

Практическая значимость результатов

Установлена возможность направленного синтетического перехода от простагландина PGF_{2 α} к простагландинам PGE₂, PGJ₂ и Δ^{12} -PGJ₂. Исследованы и оптимизированы стадии, позволяющие модифицировать скелет молекулы простагландина. Разработаны эффективные методы, позволяющие дифференцировать гидроксильные группы в молекулах простагландинов.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам научного исследования опубликовано 5 статей, в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и входящих в международные базы цитирования Web of Science и Scopus, тезисы 4 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

Основные публикации по теме диссертации:

Статьи в научных журналах:

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*-хлорфеноксид)-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.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Загитова Вадима Венеровича соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам:

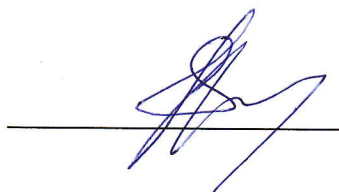
1. Выделение и очистка новых соединений;
3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;
7. Выявление закономерностей типа «структура-свойство».

Диссертация «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E-типа из клопростенола» Загитова Вадима Венеровича рекомендуется к представлению к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

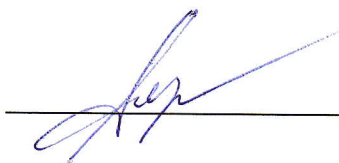
Присутствовало на заседании 41 человек. Результаты голосования: «за» – 41 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 2 от 26 июня 2023г.

Председатель объединенного
семинара УфИХ УФИЦ РАН,
д.х.н., проф.,



Хурсан С.Л.

Секретарь объединенного
семинара УфИХ УФИЦ РАН,
к.х.н.



Юсупова А.Р.