

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр
Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии - обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук
(УфИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи

Макаев Зайнутдин Рамилевич

**РАЗРАБОТКА ПРАКТИЧНЫХ ПОДХОДОВ К СИНТЕЗУ КРОСС-
СОПРЯЖЕННЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ J ТИПА**

04.06.01– Химические науки
Органическая химия

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

Уфа – 2023

Работа выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Научный руководитель:

Востриков Николай Сергеевич,
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Рецензенты:

Латыпова Эльвира Разифовна,
доктор химических наук, доцент кафедры органической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Уфимский Университет Науки и Технологий»

Смирнова Ирина Евгеньевна,
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории феромонов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Раковые заболевания, вызываемые нерегулируемым делением клеток, остаются одной из главных проблем медицины в последние десятилетия. Проблема глобальна, ежегодно в мире число заболевших раком людей достигает 7 и более миллионов. Поэтому вполне понятна актуальность и обоснованность поиска эффективных средств борьбы с вышеописанным заболеванием.

Простагландины — вещества, представляющие собой производные жирных кислот, молекулы которых в своем составе имеют 20 атомов углерода. Биологическое действие простагландинов разнообразно. Один из ярко выраженных биологических эффектов простагландинов заключается в их действии на гладкую мускулатуру различных органов человека. Благодаря своим свойствам, они понижают выделение желудочного сока и, соответственно, понижают его кислотность. Они так же являются участниками воспаления и аллергических процессов, задействованы в функционировании репродуктивной системы, играют важную роль в регуляции деятельности почек, оказывают влияние на эндокринные железы, способны влиять на синтез гормонов и изменять активность ферментов собой в биохимическом синтезе простагландинов, способствует развитию патологических состояний. Синтетические и полусинтетические простагландины используют в качестве лекарственных средств. Отличительной способностью простагландинов как лекарственных средств является возможность достижения терапевтического эффекта в крайне низких дозах, поэтому количества, которые требуются для проявления действия, очень малы.

Научно-квалификационная работа выполнена в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по теме «Дизайн и синтез биоактивных природных и не природных циклопентаноидов,

гетероциклов, эпотилонов и аналогов [проект № 122031400261-4]». Физико-химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» УфИХ УФИЦ РАН.

Степень разработанности темы: тема хорошо разработана, но проблемными остаются аспекты простоты получения и стабильности полученных структур.

Цель работы: разработка простых и практичных методов синтеза кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов, а также поиск их аналогов, имеющих более простое строение.

Задачи работы:

В соответствии с целью работы поставлены следующие задачи:

1. Нарботка в граммовых количествах (+)-(5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты исходя из хирального (-)-лактондиола Кори.
2. Синтез тиа-аддуктов различного строения получаемых из (+)-(5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты, а также проведение биоиспытаний полученных соединений.
3. Получение пропаргилового эфира-(5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты.
4. Поиск практичного и доступного метода синтеза метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂.

Научная новизна и практическая значимость. Синтезирован (+)-(5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты, являющийся простым аналогом хиральных циклопентеновых простагландинов показавший в ряде биоиспытаний сопоставимую активность с известными простагландинами в данном направлении. Апробирована реакция тиа-Михаэля, получены аддукты являющиеся более стабильными структурами чем исходный диенон. Синтезирован пропаргиловый эфир (5-метилен-4-

оксо-циклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты и исследована биологическая активность. Изучена селективность снятия защитных групп с разнотипно блокированного гидроксианалога PGF. Обнаружен диастереоселективный переход между PGJ₂ и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ обработкой p-TSA-CH₂Cl₂ с выходом более 80%. Через ряд относительно простых реакции в 10 стадий получен метиловый эфир 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ с общим выходом 4,6 %.

Методология и методы исследования. При выполнении исследования были использованы современные методы органической химии. Выделение и очистка продуктов проводились методами осаждения, экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Для установления структур и характеристики полученных соединений использовались физико-химические методы: спектроскопия ядерного магнитного резонанса, в том числе двумерные корреляционные эксперименты, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Нарботка (+)-метил-[(1*S*)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]-ацетата исходя из хирального (-)-лактондиола Кори, получение аддуктов реакции тиа-Михаэля, изучение биологической активности.
2. Синтез пропаргилового эфира (\pm)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты.
3. Разработка простого и практичного метода синтеза метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂.

Степень достоверности результатов и апробация работы:

Обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: данными ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты, масс-спектрометрии, элементного анализа.

Публикации: По теме научной квалификационной работы опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и тезисы 4 докладов на конференциях.

Объем и структура работы: Научная квалификационная работа изложена на 88 страницах машинописного текста, содержит 1 таблицу, 10 рисунков и 43 схемы. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы (75 наименований).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

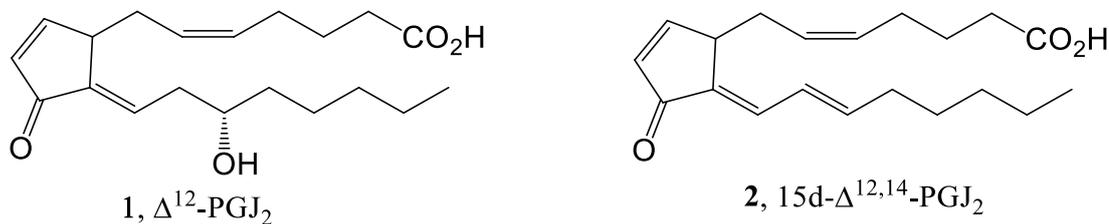
Во введении обоснована актуальность выбранной темы диссертации, сформированы цели и задачи работы, определена научная новизна и практическая значимость исследования.

В литературный обзор (глава 1) включено рассмотрение синтезов кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов за последние 25 лет. Здесь основное внимание уделено синтезу наиболее перспективных в плане борьбы с раком высокотоксичных простагландинов J-серии.

В ряду циклопентеноновых простагландинов особый интерес представляют высокоэлектрофильные Δ^{12} -PGJ₂ (1) и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (2) (Рисунок 1). В отличие от других типов PG, (1) и (2) содержат в структуре кросс-сопряженные ди- и триеновые фрагменты, которые и ответственны за проявляемые ими биологические свойства. Так, антираковые свойства Δ^{12} -PGJ₂ связаны с его способностью обратимого переноса через клеточную мембрану. Внутри клетки они, ковалентно связываясь с протеинами ядра, оказывают ингибирующее влияние на клеточные процессы. Другой важный представитель циклопентеноновых простагландинов 15-дезоксид $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (2) известен как селективный лиганд для PPAR рецепторов ядра (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), который непосредственно регулирует

транскрипцию генов и ответственен за запуск воспалительных процессов, ингибирование репликации вирусов и апоптоза.

Рисунок 1

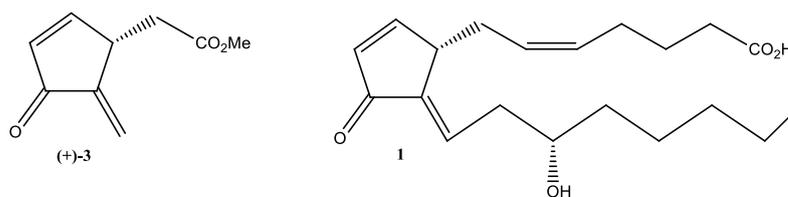


Статей, посвященных изучению биологических свойств Δ^{12} -PGJ₂ (**1**) и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (**2**) достаточно, но в тоже время количество публикаций по полному синтезу немногочисленно. В этой связи, необходим поиск практичных методов синтеза кросс-сопряженных простагландинов, а также их более простого строения аналогов.

1. Простые модели кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов

В поисках легкодоступных аналогов соединений **1**, **2** с более простыми структурами, мы сосредоточились на кросс-сопряженном циклопентеноне **3**, полученном из лактондиола Кори (+) (**4**). Как видно, соединение **3** содержит перекрестно-сопряженный фрагмент присущий СуРГ (циклопентеноновые простагландины), что и предопределяет его антираковый потенциал (Рисунок 2). Для (+)-**3** впоследствии были получены аддукты тиа- Михаэля и изучены их цитотоксические свойства.

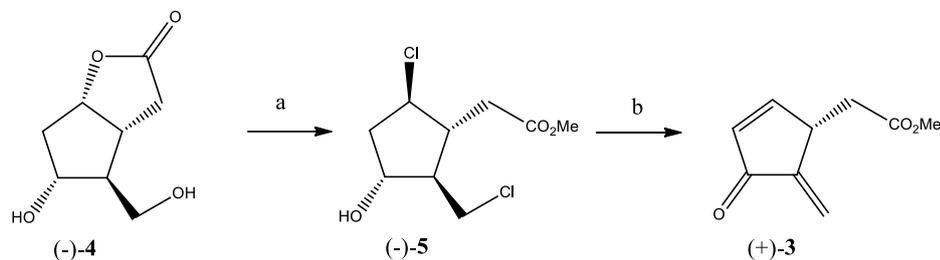
Рисунок 2



Синтез экзометиленциклопентенона (+)-**3** природной конфигурацией хирального С(8)-центра СуРГ вели следующим образом: вначале выдерживанием диола (-)-**4** в метанольном HCl получили дихлорид (-)-**5**,

который окислением по Джонсу с последующей обработкой остатка NEt_3 превратили в целевое соединение (+)-**3**. Общий выход (+)-**3** в расчете на взятый диол **4** составил более 70% (Схема 3).

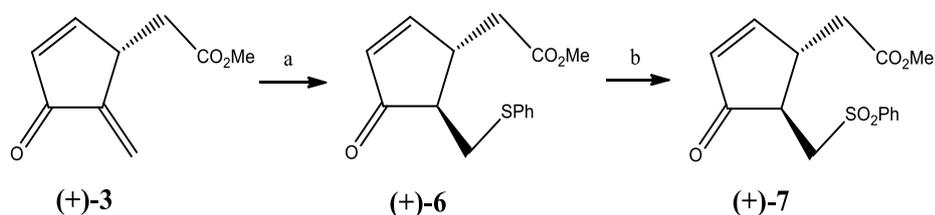
Схема 3



a) SOCl_2 -MeOH (1:2), 20 °C, 7 ч, NaHCO_3 ; b) 1) H.CrO_3 , 2) NEt_3 .

Для поиска химически более стабильных форм (+)-**3** нами синтезированы сульфид (+)-**6** и сульфон (+)-**7** циклопентенонового ряда (Схема 4). Как известно, циклопентеноновые PG хотя и более стабильны, чем кросс-сопряженные СуPG, но по активности уступают им **9,12**. Например, Δ^{12} -PGJ₂ в 5 раз более активен в отношении раковых клеток L1210, чем PGA₂. Вначале соединения (+)-**6** и (+)-**7** рассматривались нами как биоизостеры (+)-**3**, способные *in vivo* обратимо генерировать (+)-**3** (табл. 2.1), к тому же результаты биотестирования ранее полученных из (\pm)-**3** рацемических этилтио- и этилсульфонилпроизводных (\pm)-**8** и (\pm)-**9** соответственно (рисунок 5) в заметной степени подтверждают этот тезис.

Схема 4



a) PhSH , Et_3N , CH_2Cl_2 ; б) *m*-CPBA (2 экв.), CH_2Cl_2 .

Рисунок 5

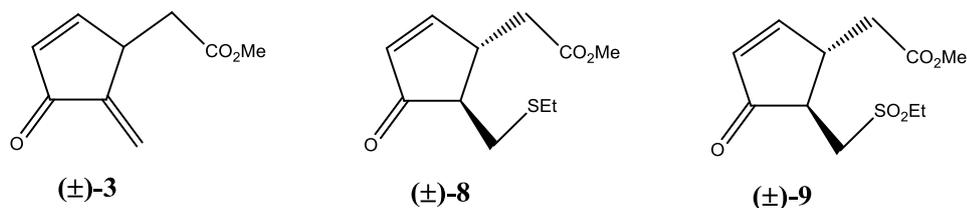


Таблица 1. Цитотоксичность соединений (+)-**3**, (+)-**6**, (+)-**7**, (±)-**3**, (±)-**8**, (±)-**9**.

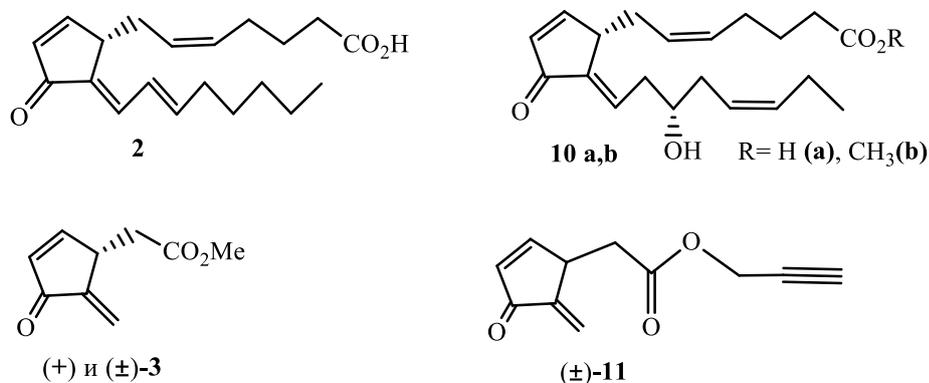
Соединение	IC ₅₀ /мкмоль·л ⁻¹			
	HEK293	A549	MCF-7	SH-SY5Y
(+)- 3	0.83±0.24	19.63±2.16	1.45±0.19	0.76±0.04
(+)- 6	1.80±0.30	17.14±2.03	3.09±0.15	1.25±0.14
(+)- 7	4.19±1.08	17.03±1.18	3.41±1.04	1.61±0.18
(±)- 3	6.17±1.63	58.77±3.32	2.95±0.93	2.44±0.20
(±)- 8	46.23±16.22	>100	35.25±1.29	17.49±1.00
(±)- 9	7.07±2.38	43.90±5.54	6.21±1.13	2.10±0.45

2. Пропаргильное производное (±) - (5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты

Ответственной за биоактивность в структурах типа **2** (15-дезоксид-Δ^{12,14}-PGJ₂) и родственных соединений является система кросс-сопряженного циклопентадиенона (рисунок 6). Ранее мы предложили более простого строения биоизомерные соединения к **2** - экзометилен циклопентенон **3**, показавшие хорошие цитотоксические свойства [6,7]. Так, в некоторых тестах (+)-**3** имел сравнимую с **10b** активность, например, для HEK293 в случае (+)-**3** IC₅₀=0.83 мМ и для **10b** IC₅₀=0.583 мМ. При этом в других испытанных линиях раковых клеток цитотоксичность (+)-**3** была в 2-5 раз выше чем у рацемического (±)-**3**. В данной работе, с целью поиска более

активных структур было запланировано получение пропаргилового эфира **11** из (\pm)-**3**.

Рисунок 6

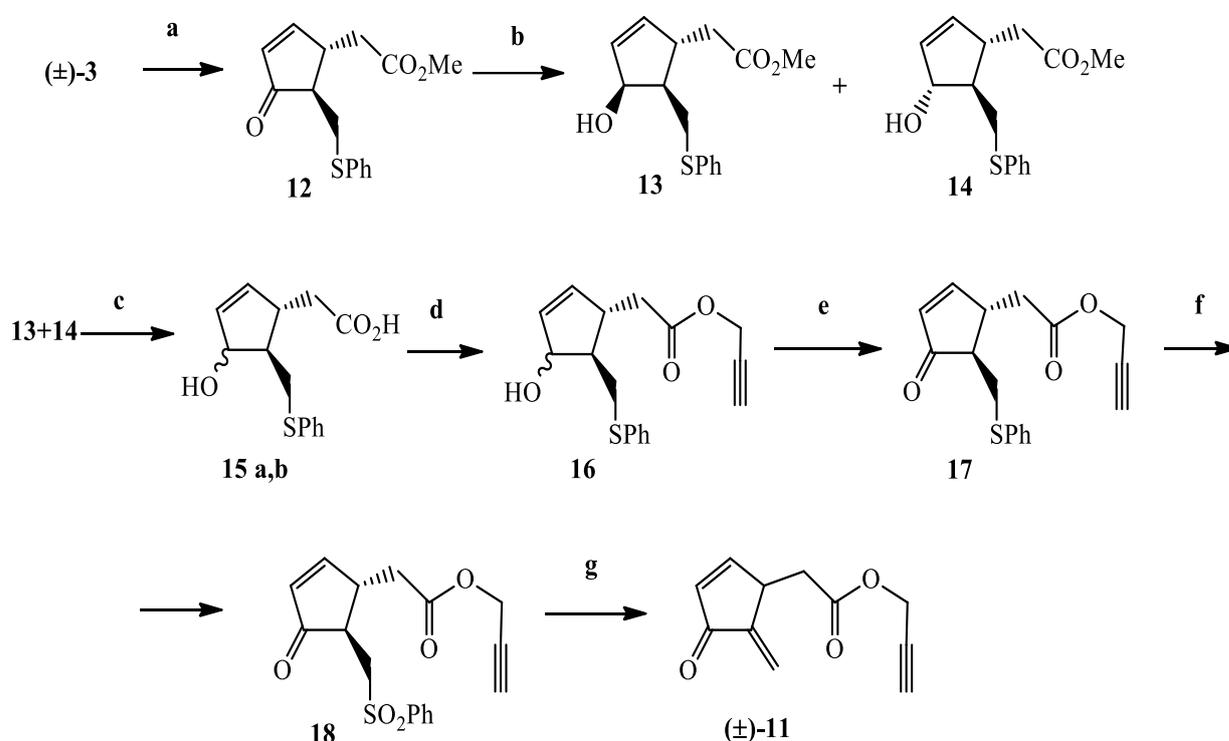


Выбор **11** в качестве целевой структуры обоснован тем, что в пропаргиловых эфирах кислот зачастую наблюдается усиление цитотоксичности или в случае отсутствия этих свойств в кислотах появление антираковых свойств в их пропаргиловых эфирах.

На пути к **11** попытки прямой транс-этерификации **3**, а также применение более мягких вариантов гидролиза сложноэфирной группы не увенчались успехом. Поэтому решено было принять обходной путь, превратив диеноновую систему **3** в удобную для работы циклопентенольную (Схема 7). Для этого, полученный из **3** фенилтиопроизводное **12** обработкой $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ по Luche превратили в смесь эпитермерных спиртов **13+14** и далее щелочным гидролизом получили гидроксикислоты **15 a,b** в том же эпитермерном соотношении. На стадии восстановления кетона **12** образуется два основных эпитермерных спирта **13** и **14** в соотношении 2:1 (ЯМР ^1H по интенсивности сигналов 4-Н). Наблюдаемая стереоселективность восстановления в пользу α -эпитермера **13** связана с тем, что атака BH_4^- -аниона контролируется CH_2SPh - заместителем и осуществляется с противоположной стороны. Заданный на этой стадии стереохимический состав ($\alpha:\beta=2:1$) практически сохраняется и в диастереомерах **15** и **16**. В спектре ЯМР ^{13}C изомера **13** сигналы C-4 и C-5 более сильнопольны из-за

стерических факторов. Селективным алкилированием смеси **15 a,b** пропаргилбромидом в кислотной части, с выходом близким к количественному, был получен пропаргильовый сложный эфир **16**. Спирт **16** мягким окислением реагентом Десс-Мартина трансформировали в енон **17**. Селективное окисление последнего 30%-ой H_2O_2 при катализе солями молибдена, привело к кетосульфону **18** с выходом 90%. И в конце, элиминированием из **18** PhSO_2H действием DBU получили целевой блок **11**.

Схема 7



Переход метилового эфира диенона **3** в его пропаргильовый эфир **11**

a) PhSH (1.05eq), Et_3N , CH_2Cl_2 , 25 °C, 3 ч, 75 %; b) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH , 0°C, 3 мин., 95%; c) LiOH (3 eq) ТГФ- H_2O (1:1, объемное соотношение), 25 °C, 12 h, 96%; d) $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, DIPEA , MeCN , 25 C⁰, 24 ч, 85%; e) Десс-Мартина периодинан, CH_2Cl_2 , 25 C⁰, 70%; f) H_2O_2 (30%-водн), $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$, MeOH , 0 C⁰, 3 ч, 90%; g) DBU , PhH , 25 C⁰, 1 ч, 40%. Где: DIPEA - диизопропилэтиламин.

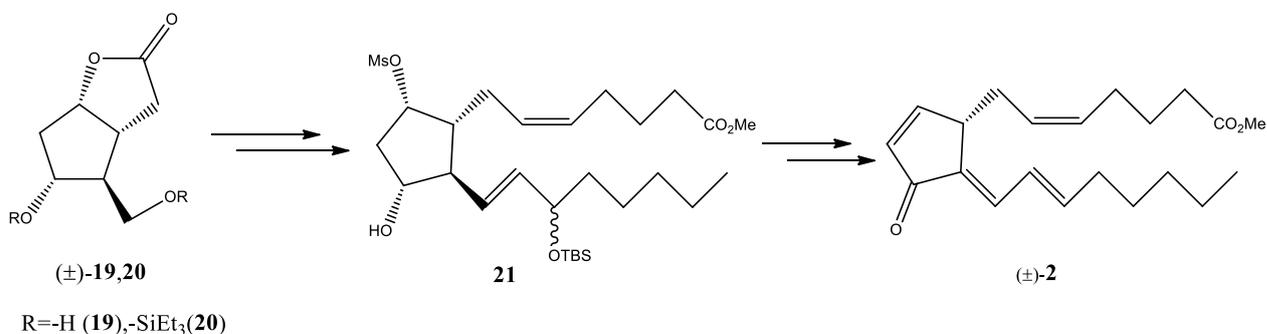
Таблица 2. Цитотоксичность соединения (\pm)-**11**

IC ₅₀ , мкМ			
HEK293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
8.89 \pm 0.54	1.73 \pm 0.02	8.62 \pm 0.29	3.52 \pm 0.88

3. Простой и практичный синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂

Предложен простой и практичный путь синтеза рацемического метилового эфира 15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ (**2**) из легкодоступного лактондиола Кори (**19**), с применением методов, обеспечивших выход к блоку со встроенной ω -цепью и далее метилому эфиру PGJ₂, который в системе рTSA-CH₂Cl₂ гладко трансформировался в целевой простагландин (Схема 8).

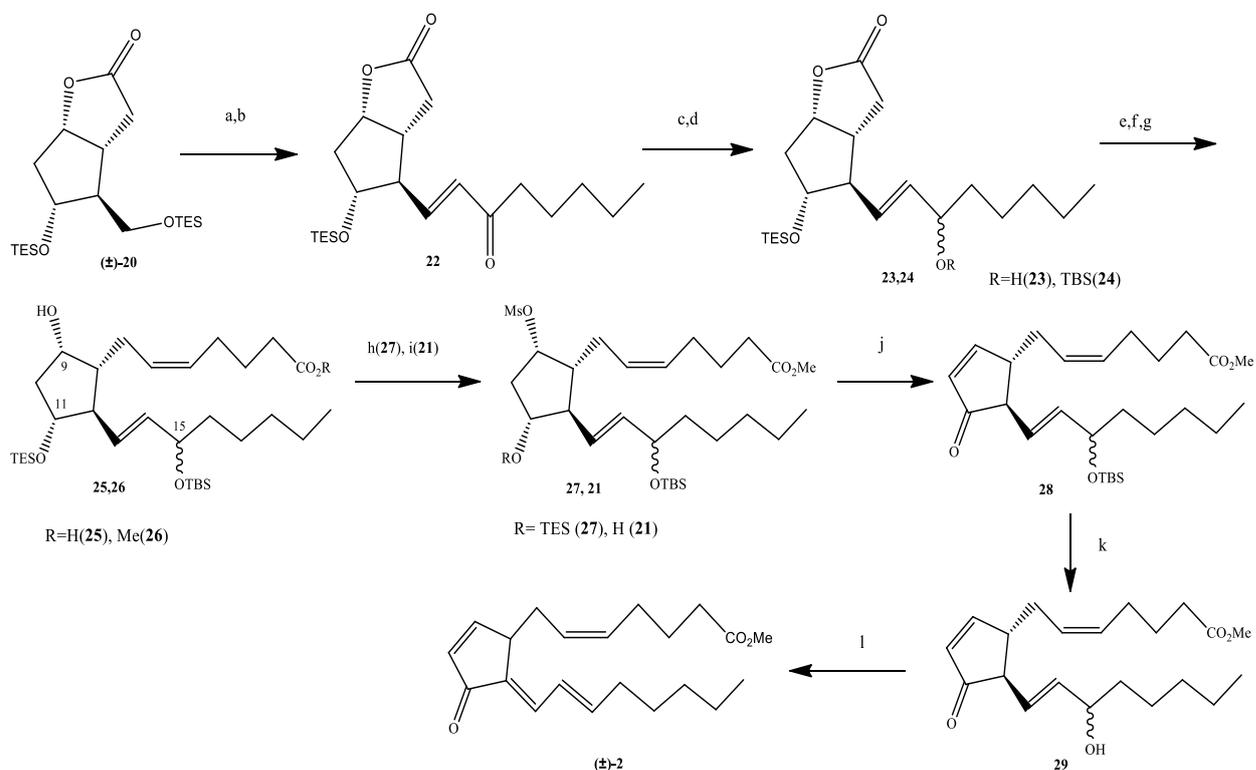
Схема 8



Вначале бис-*TES*-эфир **20**, ввели в ранее разработанную в лаборатории [M.S. Miftakhov, M.E. Adler, G.A. Tolstikov, *J. Org. Chem. USSR*, 1990, **26**, 1476] последовательность реакций селективного окисления реагентом Сверна и олефинирования по Хорнеру-Вадсворту-Эммонсу с диметил-2-оксогептилфосфонатом и получением енона **22** (Схема 9). Последующие стадии цератного (NaBH₄-CeCl₃) восстановления кето-группы енона **22** и защита аллилового гидроксила **23** в виде *TBS*-эфира, привели к лактону **24**.

При построении верхней цепи PG, лактон **24** восстановили $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ до лактола, который олефинированием илидом из трифенил-фосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты, превратили в соответствующую кислоту **25** и далее в метиловый эфир **26**. После мезилирования $\text{C}^9\text{-OH}$ группы **26**, селективного гидролиза TES- защитной группы **27** при C^{11} , дальнейшим окислением $\text{C}^{11}\text{-OH}$ функции системой phenyliodine diacetate-TEMPO, получили производное PGJ_2 **28**. На завершающем этапе, после гидролиза силильной защитной группы в **28**, образовался метиловый эфир PGJ_2 **29**, который в среде $p\text{-TSA-CH}_2\text{Cl}_2$ гладко трансформировался в **2**.

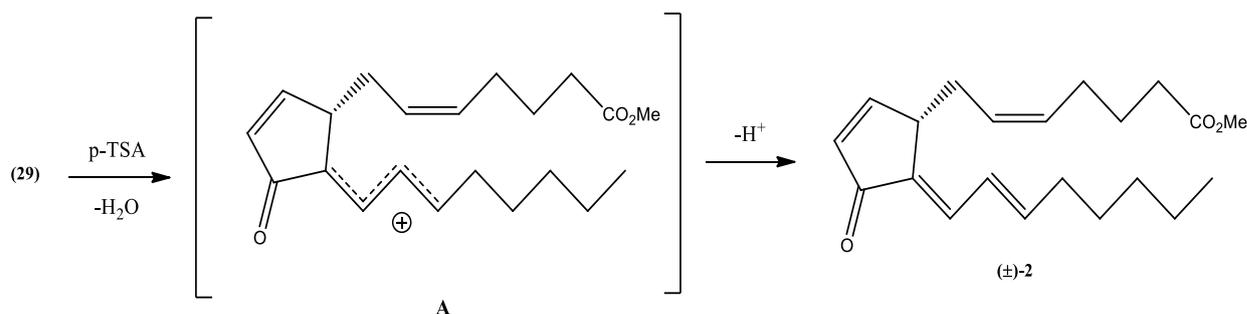
Схема 9



a) Swern oxidation; b) dimethyl-2-oxoheptylphosphonate, NaH, THF; c) $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, 0°C , 89%; d) TBSCl, ImH, CH_2Cl_2 86%; e) $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$, CH_2Cl_2 , -78°C ; f) $\text{Br}[\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_4\text{COOH}]$; NaHMDS, THF, -30°C ; g) CH_2N_2 , Et_2O , 70% (3 stages); h) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 85%; i) citric acid, THF- H_2O ; 85% j) PIDA, TEMPO, CH_2Cl_2 , 92%; k) 40%-aq HF, MeCN, 80% ; l) $p\text{-TSA}$, CH_2Cl_2 , 84%. TBS=tert-Butyldimethylsilyl; PIDA=Phenyliodine diacetate; $p\text{-TSA}=p\text{-Toluenesulfonic acid}$; NaHMDS=Sodiumbis (trimethylsilyl)amide; MsCl=Methanesulfonylchloride; TEMPO=(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl) oxyl.

Ключевые стадии в данном подходе, это выход к разнотипно блокированному гидроксипроизводному PGF **21**, которые далее после ряда стадии последовательного окисления-элиминирования, снятия защитной группы и дегидратации приводило к целевой структуре **2**. Отметим, наблюдаемая на этапе генерирования (переход **29**→**2**) диеноновой системы диастереоизомерная чистота объясняется протеканием реакции через плоский гомоаллильный карбокатион **A** (Схема 10), что нивелирует возможное влияние изомерии в гидроксинесущем центре и образуется термодинамически выгодный E,E-изомер **2**. Несмотря на очевидность этот аспект не рассматривался в литературных синтезах данного соединения.

Схема 10



Здесь заслуживает внимание разработанный метод селективного гидролиза TES- эфира при C¹¹, в присутствии TBS- эфира при C¹⁵ соединения **27**. Найдены условия исключительно диастереоселективного генерирования диеноновой системы в переходе **29**→**2** (Схема 10). Предлагаемая схема синтеза проста и пригодна для масштабирования и наработки хиральных α- и ω- модифицированных аналогов **2**, как одного из веществ имеющего огромный потенциал в лечении ряда онкологических заболеваний. Таким образом, разработан простой и практичный синтез (±)-метилового эфира 15-дезоксид-Δ^{12,14}-PGJ₂, из (±)-лактондиола Кори в 10 стадий с общим выходом 4.6%.

ВЫВОДЫ

1. Исходя из хирального (-)-лактондиола Кори получен (+)-метил-[(1*S*)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]-ацетат являющийся более простого строения аналогом известных противораковых простагландинов J-типа (15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, Δ^{12} -PGJ₃ и т.д.). Также из него были получены тиа-аддукты по реакции Михаэля. В тесте с НЕК 293 (+)-метил-[(1*S*)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]-ацетат проявил сопоставимые цитотоксичности с Δ^{12} -PGJ₃.

2. Синтезирован пропаргиловый эфир (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты, из его соответствующего метокси предшественника, через ряд последовательных стадий обеспечивших стабильность необходимой для проявления биоактивности перекрестно-сопряженной системы двойных связей. Так, снижение активности двойных связей было достигнуто путем получения соответствующего тиа-аддукта по реакции Михаэля, далее через последующие стадии восстановления кетогруппы, гидролиза сложноэфирной и алкилирования было получено производное искомого пропаргилового эфира, которое было вовлечено в ряд реакции, позволивших «регенерировать» диеноновую систему с получением целевой молекулы.

3. Разработан практичный способ синтеза метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ исходя из коммерчески доступного из (\pm)-лактондиола Кори. Ключевые этапы этого синтеза включают селективное окисление по реакции Сверна бис-*TES*-эфира лактондиола Кори, с поэтапным построением вначале верхней α -цепи, затем нижней ω -цепи, с получением разнотипно блокированного гидроксипроизводного PGF. Который далее, через ряд стадий последовательного окисления-элиминирования, снятия защитной группы и дегидратации с выходом 4,6 % в 10 стадии привел к искомому соединению.

Основное содержание научной квалификационной работы изложено в следующих публикациях:

Статьи:

- 1. Востриков Н.С., **Макаев З.Р.**, Загитов В.В., Лахвич Ф.А., Пашковский Ф.С., Мифтахов М.С. Метил[(S)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)] ацетат как легкодоступная фармакологически важная субъединица кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов // Известия Академии наук. Серия химическая – 2020 - № 3. - С. 547-551.
- 2. **Макаев З.Р.**, Востриков Н.С., Мифтахов М.С. Синтез пропаргилового эфира (\pm)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты // ЖОрХ. – 2022 – Т. 58. – № 11. – С.1207 –1213.
- 3. **Макаев Z.R.**, Vostrikov N.S., Selezneva N.K., Miftakhov M.S. A facile synthesis of (\pm)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ methyl ester // Mendeleev Communications - 2023 – V. 33 – No. 1-3. - P. 7064.

Тезисы докладов на конференциях:

4. **Макаев З.Р.**, Мифтахов М.С. Этаноламид 4-оксо-5-метиленциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты как биоизостер 15-дезоксид $\Delta^{12,14}$ -простамида J₂ // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: материалы XVI Всероссийской научной интернет-конференции, секция «Био- и Органическая химия» / редкол.: Р.У. Рабаев и др. Уфа: Изд-во УГНТУ, 2021. – 180 с. (с. 48-49).

5. **Макаев З.Р.**, Мифтахов М.С. Получение пропаргилового эфира (\pm)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты из его метокси предшественника // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: материалы XVI Всероссийской научной интернет-конференции, секция «Био- и Органическая химия» / редкол.: Р.У. Рабаев и др. Уфа: Изд-во УГНТУ, 2022. – 167 с. (с. 33-34)

6. **Макаев З.Р.**, Востриков Н.С., Мифтахов М.С. Простой и практичный синтез метилового эфира (\pm)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ // Конкурс на лучшие

научно-исследовательские работы Уфимского Института химии УФИЦ РАН. 2022. – 68 с. (с. 15-17).

7. **Макаев З.Р.** Простой и практичный синтез метилового эфира (\pm)-15-деоху- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ // Материалы III Всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика Толстикова Г.А. «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых». 2023. – 86 с. (с. 22).