

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.02, СОЗДАННОГО  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от 21 февраля 2024 г. № 118

О присуждении Загитову Вадиму Венеровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и биологическая активность новых протаноидов J,E-типа из клопростенола» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 16 ноября 2023 г. (протокол заседания № 108) диссертационным советом 24.1.218.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом № 370/нк от 20 декабря 2018 г.).

**Соискатель** – Загитов Вадим Венерович, 12 января 1994 года рождения. В 2018 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» (БашГУ). В период подготовки диссертации с 01.10.2018 по 30.09.2022 г. соискатель Загитов Вадим Венерович обучался в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. С 01 октября 2019 года работал в должности инженера лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. С 25 октября 2022 года по настоящее время соискатель продолжает работать в должности младшего научного сотрудника той же лаборатории.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

**Научный руководитель** – Мифтахов Мансур Сагарьярович, доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (02.00.03 – Органическая

химия), главный научный сотрудник, заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

**Официальные оппоненты:**

**Султанова Римма Марсельевна** – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия) профессор (02.00.03 – Органическая химия), профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ);

**Дьяконов Владимир Анатольевич** – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия и 02.00.15 – Кинетика и катализ), доцент, профессор 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)

**дали положительные отзывы на диссертацию.**

В отзывах оппонентов указано, что диссертация Загитова Вадима Венеровича «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E-типа из клопростенола» представляет собой законченное научное исследование, в котором на основании выполненных автором исследований решена важная задача изучения трансформации клопростенола в плане поиска новых структур, перспективных для терапии офтальмологических и онкологических заболеваний и применения в гинекологии. Представленная работа по своей актуальности тематики, научной новизне, значению для науки и практики, объему и уровню соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор, Загитов Вадим Венерович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Ведущая организация** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ) (г. Уфа) в своем положительном отзыве, подписанном Талиповым Рифкатом Фаатовичем, доктором химических наук, профессором, заведующим кафедрой органической и биоорганической химии УУНиТ, Латыповой Эльвирой Разифовной, доктором химических наук, доцентом, профессором кафедры органической и биоорганической химии УУНиТ и Тухватшиным Вадимом Салаватовичем, кандидатом химических наук, доцентом, доцентом кафедры органической и биоорганической химии УУНиТ, утвержденном Агеевым Георгием Константиновичем, кандидатом технических наук, доцентом, проректором по инновационной деятельности УУНиТ, указала, что диссертационная работа Загитова Вадима Венеровича «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E-типа

из клопростенола» соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия и представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи изучения трансформации клопростенола в плане поиска новых структур, перспективных для терапии офтальмологических и онкологических заболеваний и применения в гинекологии, имеющее важное научное и практическое значение в области органической химии. В заключении отмечается, что диссертация соискателя Загитова Вадима Венеровича «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E-типа из клопростенола» отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Загитов Вадим Венерович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК РФ, Web of Science и Scopus, 1 – в издании, входящем в РИНЦ, тезисы 5 докладов на Всероссийских конференциях. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационной работы: представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

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, A.N. Lobov, S.F. Gabdrakhmanova, M.S. Miftakhov // Journal of Fluorine Chemistry. – 2020. – V.235. – 109552.
3. Chemical F/J-Interconversion in the Prostaglandin Family: From Cloprostenol to Its  $\Delta^{12}$ -J<sub>2</sub> and 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -J<sub>2</sub> Derivatives / N.S. Vostrikov, **V.V. Zagitov**, A.N. Lobov, D.V. Ishmetova, Yu.V. Vakhitova, M.S. Miftakhov // ChemistrySelect. – 2021. – V. 6, № 40. – P.11022-11028.
4. **Загитов, В.В.** Синтез метилового эфира ( $\pm$ )-16-(*m*-хлорфеноксид)-17,18,19,20-тетранор простагландина E<sub>2</sub> / **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.

#### **На автореферат диссертации поступило 3 отзыва от:**

канд. хим. наук, научного сотрудника лаборатории направленной функционализации

Органических молекулярных систем Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) Сахаровой Лилии Тимерхановны; канд. хим. наук, доцента кафедры органической и биорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ) Фаттахова Альберта Ханифовича; канд. хим. наук, доцента кафедры технической химии и материаловедения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ) Миннибаевой Эльзы Макмуновны.

**В положительных отзывах имеются следующие вопросы, замечания и пожелания:**

***Ведущая организация:***

1. Являются ли разработанные методы направленного синтетического перехода от простагландинов PGF<sub>2α</sub> типа к простагландинам PGE<sub>2</sub>, PGJ<sub>2</sub>, Δ<sup>12</sup>-PGJ<sub>2</sub> и 15-дезокс-Δ<sup>12,14</sup>-PGJ<sub>2</sub> более эффективными, чем известные и используемые в настоящее время?

2. Не был ли предварительно проведен анализ биологической активности синтезированных соединений с использованием компьютерных программ до проведения испытаний на определенный вид фармакологической активности?

3. Имеется неудачное выражение на стр. 41 диссертации «... положения фторирования ...».

4. По какой причине необходимо достаточно подробно в обсуждении результатов (стр. 39 диссертации), а не в экспериментальной части описывать ход обработки реакционной массы?

***Отзывы на автореферат:***

1. Чем обусловлен выбор катализаторов для смещения двойной связи в соединении **29**?

2. Начиная со страницы 20 сбивается нумерация схем и рисунков. Так, необходимо Рисунок 22 изменить на Рисунок 5, Таблица 9 → Таблица 4, Схема 41 → Схема 13, Схема 42 → Схема 14, Схема 43 → 15.

3. Не совсем ясно, что указано в шапке Таблицы 1. Возможно, следовало бы привести пояснения под таблицей.

4. В тексте автореферата отсутствуют ссылки на Схему 8, 10, 11, 12, Табл. 3. Допущены опечатки в нумерации некоторых рисунков и таблиц (например, Рис.22, Рис. 2.16, Табл. 2.5, Схема 41, 42,43 на стр. 20-21 автореферата).

5. Находите ли вы новые синтезированные простагландины перспективными кандидатами для введения в состав лекарственного препарата? Какие, по мнению автора, условия должны быть для этого?

6. Нумерация некоторых схем и рисунков дана с ошибкой. Так, Рисунок 22 должен иметь номер 5, Таблица 9 – номер 4, Схема 41 – номер 13, Схема 42 – номер 14, Схема 43 – номер 15.

Во всех отзывах отмечается актуальность, научная новизна, достоверность сделанных выводов, практическая значимость, а также соответствие требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о

присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а также то, что автор диссертационной работы, Загитов Вадим Венерович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Выбор официальных оппонентов** обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» **Султанова Римма Марсельевна** является ведущим специалистом в области синтеза гетероциклических систем с применением катализаторов на основе переходных металлов. Доктор химических наук по специальностям 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.15 – Кинетика и катализ, доцент, профессор 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 **Дьяконов Владимир Анатольевич** является ведущим специалистом в области органического и металлорганического синтеза.

**Выбор ведущей организации** обоснован тем, что в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ) (г. Уфа) на высоком уровне проводятся исследования в области органической химии, применения реакции Принса, синтеза гетероциклов.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**впервые установлена** возможность селективной защиты 11-ОН группы простагландина  $F_{2\alpha}$ -типа при комнатной температуре с применением N-триэтилсилилморфолина;

на примере клопростенола для простагландинов  $F_{2\alpha}$ -типа **впервые предложены** варианты синтетического перехода в простагландины  $E_2$  и  $J_2$ -типов;

**разработаны** эффективные реакции изомеризации  $\Delta^{13}$ -двойной связи в  $PGJ_2$ -типа простагландинах с получением кросс-сопряженных  $\Delta^{12}$ - $PGJ_2$  производных;

**показано**, что  $PGE_2$ -аналоги клопростенола проявляют утеротоническую активность, сопоставимую и превышающую активность исходной молекулы; кросс-сопряженные  $\Delta^{12}$ - и  $\Delta^{12,14}$ - $PGJ_2$ -аналоги клопростенола обладают цитотоксической активностью;  $8\alpha$ -,  $8\beta$ - и  $9\beta$ - фтор производные клопростенола проявили умеренную антиагрегационную и утеротоническую активность.

**Теоретическая значимость исследования** заключается в том, что установлена возможность направленного химического перехода от простагландина  $PGF_{2\alpha}$  типа к простагландинам  $PGE_2$ ,  $PGJ_2$  и  $\Delta^{12}$ - $PGJ_2$ , исследованы и оптимизированы ключевые стадии на этом пути.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**получены** новые соединения, аналоги клопростенола: PGE<sub>2</sub> аналог (5 стадий); 8 $\alpha$ -F, 8 $\beta$ -F и 9 $\beta$ -F аналоги (5 стадий); 11-дезоксиде- $\Delta^{8,9}$  аналог (4 стадии);  $\Delta^{12}$ -PGJ<sub>2</sub> и  $\Delta^{12}$ (E)-PGJ<sub>2</sub> аналоги (9 стадий); 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ<sub>2</sub> аналог (10 стадий);

**установлены** соединения-лидеры, проявившие наилучшую целевую биологическую активность (метиловый эфир PGE<sub>2</sub> аналога – утеротоническая активность, 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ<sub>2</sub> аналог – цитотоксичность).

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:**

результаты **экспериментальных работ** однозначно подтверждены традиционными физико-химическими методами исследования. Установление строения полученных новых соединений осуществлялось методами ИК, ЯМР и масс-спектрографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии;

**идея работы базируется** на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по синтезу простагландинов и изучению их биологической активности;

**использованы** результаты научных исследований по теме диссертации, опубликованные в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях за последние 30 лет.

**Личный вклад соискателя 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.

**В ходе защиты и обсуждения** диссертации официальными оппонентами и членами диссертационного совета были высказаны следующие **критические замечания и вопросы:**

1. Почему не исследовалась цитотоксичность новых фторированных аналогов клопростенола?
2. С какой целью проводилась реакция изомеризации двойной связи в соединениях **29** и **38** и чем обусловлен выбор катализаторов? (стр. 54-57 диссертации).
3. Неудачное представление таблицы 9 на стр. 20 автореферата и 62 диссертации.
4. В гл. 2.1.1. при описании эксперимента с введением атома фтора с помощью реагента DAST указано, что реакцию проводили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, при температуре -78°C с постепенным подъемом (~1 ч) до комнатной. При этом наблюдалось образование значительного количества побочных продуктов. Предпринимались ли попытки увеличить выход целевых фторпроизводных, например, заменой растворителя или проведением реакции в более мягких условиях при температуре не выше 0°C?
5. Не проводился ли эксперимент по получению гем-дифторпроизводных с применением реагента DAST на основе кетопроизводного 16, синтезированного в гл. 2.2.1.?

6. При исследовании антитромбоцитарной активности тромбоциты получали от здоровых добровольцев. Где происходил набор здоровых добровольцев и как определялось здоровье этих добровольцев? Известно, что в человеческой популяции существует большое количество индивидов, у которых агрегация тромбоцитов, точнее время этой агрегации варьирует в достаточно широких пределах, как в сторону уменьшения (т.е. удлинения времени агрегации), так и в сторону увеличения. Также, даже при однократном приеме здоровым добровольцем таблетки ацетилсалициловой кислоты в течении трех дней агрегация тромбоцитов будет резко замедлена из-за полной блокады циклооксигеназы I и II в тромбоцитах. Применялся ли какой-либо опросник для учета таких случаев при наборе образцов тромбоцитов у здоровых доноров для контроля?

7. Таблица 2.3 Данные цитотоксичности кросс-сопряженных аналогов клопростенола. Внизу под таблицей написано, что у природной конфигурации хиральных соединений 41-44 цитотоксичность ожидаемо будет в 2-5 раз выше, чем для приведенных рацематов. Почему Вы так думаете?

8. Таблица 2.4 – Цитотоксичность соединений 45 и 46. Утверждение «.....при сравнительном анализе соединений нативного 45 и изомерного 46 строения видно, что вещество с природной конфигурацией углеродного скелета оказывается более токсичным по отношению к линии клеток НЕК293 и в общем оказывается более токсичным по отношению к раковым линиям, по сравнению со своим изомером....» не совсем верно, поскольку значение цитотоксичности соединения 46 по отношению к условно-нормальной линии НЕК293 составляет  $34.39 \pm 0.57$ , то есть оно наоборот менее токсично для линии НЕК293, чем, например, для линии MCF ( $33.21 \pm 1.04$ ). То есть, другими словами, чтобы получить половинную летальную дозу для НЕК293, нужно большее количество вещества, чем для линии MCF.

9. Вы очень часто используете в своей работе аббревиатуру IC50, однако гораздо более правильным было бы использование CC50. IC50, или концентрация полумаксимального ингибирования, — показатель эффективности лиганда при ингибирующем биохимическом или биологическом взаимодействии, который показывает, сколько нужно лиганда-ингибитора для ингибирования биологического процесса на 50 %. В данной диссертационной работе нет описания ингибирования ферментативных или каких-либо других процессов с участием лиганд-рецепторного взаимодействия. 50%-ная концентрация цитотоксичности (CC50) — это концентрация тестируемых соединений, необходимая для снижения жизнеспособности клеток на 50%. В тестах на цитотоксичность используется серия возрастающих концентраций противовирусного продукта, чтобы определить, какая концентрация приводит к гибели 50 процентов клеток-хозяев. Это значение представляет собой среднюю концентрацию клеточной цитотоксичности и определяется как 50%-я цитотоксичная концентрация (CC50). Таким образом, в диссертации, по сути, фигурирует показатель CC50, который ошибочно маркируется IC50.

10. Чем вы руководствовались, когда выбирали стратегию трансформации вашей исходной молекулы? Какова была идея проведенных вами трансформаций?

11. Известна ли биологическая мишень для простаноидов?
12. Вопрос к слайду 23. Как вы устанавливали цис-, трансконфигурацию двойной связи? Были ли установлены  $J^4$  константы?
13. Какова роль Pd-содержащего катализатора на слайде 7? Пойдет ли реакция без его участия? Выход реакции 67%, что является побочными продуктами?
14. Вами получены интересные соединения, показанные на слайде 24. Нужно ли обязательно исходить из клопростенола? Или можно получить целевые молекулы, когда уже известна их активность, из других веществ?
15. В исходном соединении на слайде 7 у вас три защитные ацетатные группы. Какую же все-таки играет роль Pd? И почему протекает реакции именно по аллильной гидроксильной группе? Это означает, что двойная связь участвует в образовании комплекса?
16. Для защиты карбоксильной группы вы выбираете пара-бензиловый спирт. С чем связан ваш выбор?
17. Вопрос с точки зрения структурной химии. Соединения **9** и **11** имеют достаточно большое количество двойных связей, ароматическую группу, ацетатные группы, а что представляют эти соединения в сухом виде? Кристаллические ли они?
18. У вас получилось интересное соединение на 7 слайде – енолэфир. Какова его стабильность?
19. На слайде 13 показано использование вами панкреатической свиной липазы. Но известно, что строение цепочек в циклопентаноидах всегда регулируется во 2 и 3 положениях – получается транс-ориентация. Насколько сильно могла бы пойти эпимеризация в соединении **27**, если использовать для гидролиза, например, LiOH?
20. На слайде 16 вы использовали борорганическое соединение. Насколько проще бы было использовать альдегиды для этого превращения?
21. На слайде 20, наверное, вы имели в виду гидролиз для стадии  $K_2CO_3$ -MeOH? Наверное, все-таки нужна вода?
22. Можно ли было использовать вместо перйодинана Десса-Мартина другие реагенты, например PCC?

Соискатель согласился с замечаниями 9, 19. На остальные ответил и привел собственную аргументацию:

Ответ на вопрос 1. Фторзамещенные аналоги клопростенола были получены нами для исследования их антиглаукомных свойств, как аналоги известных фторзамещенных простагландинов с ароматическим фрагментом (травопрост, тафлупрост). Известно, что есть корреляция между антиглаукомными и антиагрегационными и утеротоническими свойствами, поэтому эти вещества были исследованы на данный вид биологической активности. Стоит отметить, что мы планировали осуществить замещение в 9 положении молекулы, что незначительно сказалось бы на изменении структуры, так как введение атома фтора положительно сказывается на липофильных свойствах молекулы, и планировалось, что полученные соединения также будут проявлять высокие свойства как агонисты рецепторов простагландинов  $PGF_{2\alpha}$ , что позволит им влиять на внутриглазное давление.



Ответ на вопрос 2. Сдвиг  $\Delta^{13}$  двойной связи проводился с целью получения системы сопряженных двойных связей, характерных для природных кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов. Выбор катализаторов обусловлен тем, что известны реакции, когда сдвиг двойной связи в сопряженное положение с карбонильной группой проводят при катализе солями Rh, Pd и карбониллов Fe. Мы использовали доступные нам катализаторы. Когда же данные методы не дали удовлетворительных результатов, было решено провести реакции в условиях основного и кислотного катализа.

Ответ на вопрос 3. С замечанием согласен, однако данной таблицей мы хотели подчеркнуть несостоятельность условий межфазного катализа, из-за чего превращение пришлось проводить в классических условиях.

Ответ на вопрос 4. Мы добились оптимальных условий проведения реакции, приведенных в работе. В дальнейшем наше внимание было сосредоточено на выделении и идентификации аномальных продуктов.

Ответ на вопрос 5. С замечанием согласен. Было бы интересно испытать простагландиновую молекулу с кетогруппой в 15 положении в реакции с DAST, что могло бы привести к аналогу Тафлупроста. Однако данное превращение нами не проводилось.

Ответ на вопрос 6. Добровольцы брались из числа сотрудников института, в том числе автор работы. Опрос перед забором крови проводился.

Ответ на вопрос 7. При проведении смежной работы аспирантом Макаевым З.Р. была установлена закономерность на примере простой модели простагландина. Так, хиральное производное показало цитотоксичность, в 2-5 раз превышающую цитотоксичность ахирального производного, на основе чего мы предполагали, что данная закономерность в той или иной степени будет характерна и для нашего производного.

Ответ на вопрос 8. Таблицей 2.4 мы хотели показать то, что соединение **45** в общем плане оказывается более цитотоксичным, нежели изомерное ему по углеродному скелету соединение **46**. Тем самым мы хотели заострить внимание в важности строения циклопентенового кора кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов в их профильной биологической активности.

Ответ на вопрос 10. Клопростенол является синтетическим аналогом природного простагландина. Важной его особенностью является наличие арилокси- фрагмента в  $\omega$ -цепи, что, во-первых, положительно сказалось на его профильной утеротонической активности, она больше в 200 раз, чем у природного простагландина, а во-вторых, важной особенностью является то, что данный фрагмент положительно сказывается на катаболической стабильности клопростенола, и именно эту особенность мы хотели перенести на аналоги, которые из него получают. Структуры же целевых соединений были выбраны нами глядя на профиль биологической активности природных простагландинов. Так, PGE<sub>2</sub> простагландины нашли свое применение в гинекологии (преимущественно), поэтому мы и исследовали PGE<sub>2</sub> аналог клопростенола на

утеротоническую активность. Тогда как кросс-сопряженные простагландины были известны как противовоспалительные и соединения с высокой цитотоксичностью.

Ответ на вопрос 11. Синтетические аналоги простагландинов  $\text{PGF}_{2\alpha}$  являются агонистами рецепторов простагландинов  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , за счет чего проявляют свою биологическую активность, а именно снижают внутриглазное давление. Биологическая мишень известна – соответствующие рецепторы.

Ответ на вопрос 12. В установлении конфигурации двойной связи важными являлись NOE корреляции протонов 14 атома углерода. Также важными были  $W$  константы между двенадцатым протоном и восьмым.  $J^4$  были видны, их значения были порядка 0,8 - 1 Hz.

Ответ на вопрос 13. Палладиевый катализатор активирует аллильную систему исходной молекулы, в которой образуется  $\eta^3$  комплекс. Без катализатора реакция скорее всего приведет к гидролизу Ac защитных групп, либо при 1 эквиваленте NaN даже не будет протекать. Важным условием реакции было кипячение, что приводило к осмолению реакционной массы.

Ответ на вопрос 14. Предложенные нами пути синтеза могут быть перенесены на любой другой простагландин  $\text{PGF}_{2\alpha}$  типа. В литературе, в частности в работах американских химиков (например, K.Nicolaou), известны методы направленного синтеза таких соединений из простых молекул (например, лактон диола Кори).

Ответ на вопрос 15. Да, участвует аллильная двойная связь. Происходит отрыв ацетата в 15 положении и образующееся соединение стабилизируется за счет образования  $\eta^3$  комплекса с палладием. За счет этого мы планировали дифференцировать гидроксильную группу в 15 положении от других.

Ответ на вопрос 16. Стоит отметить, что данный путь должен был стать лишь частью получения кросс-сопряженных простагландинов из клопростенола. Защита карбоксильной группы с помощью *para*-метоксибензилового спирта должна была в дальнейшем обеспечить легкий выход к деблокированной карбоновой кислоте, так как снятие защитной группы можно провести в нейтральных условиях – взаимодействием с DDQ.

Ответ на вопрос 17. Все соединения представляли собой масляные жидкости.

Ответ на вопрос 18. Для данного соединения нам удалось снять все спектры, но хранить его мы вынуждены в холодильнике, что связано с его сопряженной структурой. Стоит отметить, что нами также были проведены попытки по его гидролизу, которые проходили спонтанно, их пока не удавалось контролировать.

Ответ на вопрос 20. Нами был использован такой метод из-за простоты наведения данной защитной группы и простоты снятия в дальнейшем. Данная методика была отработана нами на простагландине.

Ответ на вопрос 21. В данном превращении точно получается свободный гидроксил. Возможно, метил уходит в виде силоксана, так как для данного превращения брали абсолютный метанол.

Ответ на вопрос 22. Мы применяли для реакции PCC, притом даже в сочетании с ацетатом натрия, либо нанесенный на окись алюминия, он показал результаты хуже, чем DMP.

Диссертационная работа Загитова Вадима Венеровича «Синтез и биологическая активность новых простаноидов J,E-типа из клопростенола» полностью соответствует критериям, содержащимся в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции.

На заседании 21 февраля 2024 г. диссертационный совет принял следующее решение: за решение задачи по изучению трансформации клопростенола в плане поиска новых структур, перспективных для терапии офтальмологических и онкологических заболеваний и применения в гинекологии, имеющее важное научное и практическое значение в области органической химии, присудить Загитову Вадиму Венеровичу ученую степень кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки).

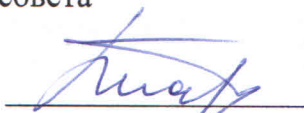
При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по профилю защищаемой специальности (1.4.3. Органическая химия), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 16, против – нет, воздержавшихся – нет, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель диссертационного совета  
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор

  
\_\_\_\_\_ / Хурсан Сергей Леонидович



Ученый секретарь диссертационного совета  
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор

  
\_\_\_\_\_ / Шарипов Глюс Лябибович

21.02.2023