

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук

(УФИЦ РАН)

450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. Тел./факс: (347) 235-60-22, 284-56-52, e-mail: presidium@ufaras.ru, presid@anrb.ru

Код организации 81, ОГРН 1030204207582, ИНН 0274064870, КПП 027601001

«УТВЕРЖДАЮ»

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

08.04.2026 № 17101-931.1-533

На № _____



2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

Уфимского федерального исследовательского центра

Российской академии наук

Диссертация «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори» 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 01.10.2019 по 30.09.2023 соискатель Макаев Зайнутдин Рамилевич обучался в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИЦ РАН). С июня 2024 года по настоящее время Макаев Зайнутдин Рамилевич 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 2019 году Макаев Зайнутдин Рамилевич окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» с присвоением квалификации «Химик. Преподаватель химии» (освоил программу специалитета по специальности 04.05.01 Фундаментальная и прикладная 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 2023 году с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Справка № 142/652.3 о сдаче кандидатских экзаменов по дисциплинам: история и философия науки (химические науки, «отлично», 15 июня 2020 г.), иностранный язык (английский язык, «хорошо», 22 июня 2020 г.), по специальности 1.4.3. Органическая химия (отлично, 20 июня 2022 г.) выдана 20 октября 2025 года Федеральным государственным бюджетным научным учреждением Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Научный руководитель – Мифтахов Мансур Сагарьярович, доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор, заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН

Тема диссертации утверждена Ученым советом УФИХ УФИЦ РАН, протокол № 11 от 22 октября 2019 г.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение.

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Макаева Зайнутдина Рамилевича 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» (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Основные научные результаты, полученные соискателем

В ходе выполнения диссертационной работы получены следующие результаты:

1. Разработан эффективный путь синтеза метилового эфира 15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, исходя из коммерчески доступного (\pm)-лактондиола Кори. Ключевые стадии подхода включают селективное окисление по Сверну бис-OTES-эфира лактондиола Кори, с поэтапным построением вначале верхней α -цепи, а затем нижней ω -цепи, приводящее к получению разнотипно блокированного гидроксипроизводного PGF₂. Последний, через последовательное окисление-элиминирование, снятие защитной группы и дегидратацию привел к целевому соединению с общим выходом 4.6 % в 10 стадий:

- предложен способ селективного гидролиза 11-OTES защитной группы, в присутствии 15-OTBS в системе лимонная кислота-THF-H₂O;

- найдены условия диастереоспецифичного генерирования $\Delta^{12,14}$ -диеновой системы в целевой молекуле действием *p*-TSA в CH₂Cl₂ на завершающей стадии синтеза метилового эфира (\pm)-15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. Предложено объяснение наблюдаемой диастереоспецифичности, заключающейся в протекании реакции через плоский гомоаллильный карбокатион, стабилизирующийся в виде термодинамически выгодного *E,E*-изомера.

2. Получаемый из доступного (\pm)-лактондиола Кори метил (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетат был протестирован в тиа-реакции Михаэля, где была показана предпочтительность в данной реакции эндоциклической

двойной связи диенона. На основе данных спектров ЯМР ^1H установлена относительная конфигурация хиральных центров *бис*-аддуктов.

3. На основе хирального (-)-лактондиола Кори были синтезированы оптически активные (+)-метил (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетат, его экзоциклический β -монофенилсульфид и сульфон. Исследование цитотоксичности показало, что хиральные соединения в 3-5 раз более активны, чем их соответствующие рацематы в отношении ряда раковых линий. Наилучшие показатели были выявлены для метил (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетата, который позиционируется как «упрощенной» структуры аналог природных суPG.

4. В рамках поиска более активных производных метил (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетата были получены структурные модификаты: а) (\pm)-пропаргильный эфир (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетата, ключевые этапы синтеза которого включали в себя получение $\{(1S^*, 4R^*S^*, 5R^*)\}$ -4-гидрокси-5-фенилтиометилциклопент-2-ен-1-ил}уксусной кислоты, как химически более стабильной платформы для последующих реакции алкилирования пропаргилбромидом и «регенерации» кросс-сопряженной диеноновой системы на завершающих стадиях синтеза; б) (\pm)-этаноламид (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты, принятый как «упрощенной» структуры аналог 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂. Результаты биоиспытаний полученного пропаргильного производного, показало усиление цитотоксичности в 16 раз по сравнению с метиловым эфиром (\pm)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты в отношении клеток карциномы легкого (A 549).

5. Впервые выполнен полный синтез этаноламида (\pm)-простагландина B₂ (PMB₂), представляющий интерес в плане изучения биологической активности.

Личный вклад Макаева З.Р. 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 обеспечена высоким методическим уровнем проведения работы и основана на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с применением современного испытательного и аналитического оборудования: ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

Научная новизна полученных результатов

В ходе исследовательской работы разработан и выполнен полный синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ из (\pm)-бис-ТЭС-производного лактондиола Кори в 10 стадий с общим выходом 4.6 %. Предложен способ селективного гидролиза ТЭС-силильной защитной группы в положении С-11 в присутствии ТБС-силильной защитной группы при С-15. Найден и апробирован способ диастереоспецифичного формирования *E,E*- $\Delta^{12,14}$ -диеновой системы на завершающей стадии полного синтеза целевого простагландина. В рамках поиска более простого строения аналогов кросс-сопряженных суРГ на основе (\pm)-метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил]ацетата тиа-реакцией Михаэля получены моно- и ди- аддукты с тиолами различного строения. Показано, что при образовании моно-аддуктов предпочтительно присоединение по экзоциклической кратной связи диеновой системы. Получены этаноламидные и пропаргильные производные (\pm)-метил-(5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил)ацетата. На примере экзоциклического β -фенилтиопроизводного циклопентенона (этанолamid (1S*,5R*) 4-оксо-5-фенилтиометилциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты) продемонстрирована возможность использования в иницировании ретро-тиа-реакции Михаэля 1,1-гем-дигидропероксида циклогексанона, что может найти применение для временной «консервации» нестабильных 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и РМJ₂ в виде более стабильных 9-тиа-производных. В ходе биоиспытаний для синтезированных производных обнаружены приемлемые показатели

цитотоксичности в отношении ряда раковых клеток. Выявлено, что хиральный (+)-метил-(5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил)ацетат и некоторые его производные приводят к усилению цитотоксичности в 3-5 раз. Впервые выполнен полный синтез (\pm)-этанотиоамида РМВ₂.

Практическая значимость результатов

Разработан и выполнен простой и практичный полный синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂ в 10 стадий с общим выходом 4.6%. На основе, получаемого из рацемического лактон диола Кори (\pm)-метил-(5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил)ацетата был выполнен синтез ряда моно- и ди-тио-аддуктов, а также его этаноотиоамида и пропаргитового эфира. Выявлена цитотоксическая активность как по отношению к условно нормальным, так и раковым клеточным линиям. В ходе разработки подхода к синтезу 15-дезоксидельта^{12,14}-PMJ₂ из лактондиола Кори реализовано альтернативное направление на этапе генерирования сопряженной диеноновой системы приводящее к новому этаноотиоамиду РМВ₂.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам работы опубликовано 7 статей в журналах, входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus, тезисы 8 докладов на всероссийских и международных конференциях.

Основные публикации по теме диссертации:

1. Востриков, Н.С. Установление строения диастереомеров бис-аддуктов Михаэля из реакции метил (5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил) ацетата с этилмеркаптаном / Н.С. Востриков, **З.Р. Макаев**, Ю.Н. Биглова, А.Н. Лобов, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 3. – С. 386-390.

2. Vostrikov, N.S. Simple antitumor model compounds for cross-conjugated cyclopentenone prostaglandins / N.S. Vostrikov, L.V. Spirikhin, A.N. Lobov, A. M. Gimazetdinov, Z.R. Zileeva, Y.V. Vakhitova, **Z.R. Macaev**, K.K. Pivnitsky, M.S. Miftakhov // Mendeleev Communications – 2019. – V. 29. – № 4. – P. 372-374.

3. Востриков, Н.С. Метил[(S)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)] ацетат как легкодоступная фармакологически важная субъединица кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов / Н.С. Востриков, **З.Р. Макаев**, В.В. Загитов, М.С. Мифтахов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2020. – № 3. – С. 547-551.

4. **Макаев, З.Р.** Синтез пропаргилового эфира (\pm)-(5-метилен-4-оксопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты / **З.Р. Макаев**, Н.С. Востриков, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58. – №11. – С. 1207-1213.

5. **Макаев, Z.R.** A facile synthesis of (\pm)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ methyl ester / **Z.R. Макаев**, N.S. Vostrikov, N.K. Selezneva, M.S. Miftakhov // Mendeleev Communications – 2023. – V. 33. – P. 479-480.

6. **Макаев, З.Р.** Синтез этаноламида (\pm)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты / **З.Р. Макаев**, Н.С. Востриков, А.М. Гимазетдинов, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т. 72. – № 10. – С. 2425-2430.

7. Гимазетдинов, А.М. Некоторые аспекты синтеза и модифицирования кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов / А.М. Гимазетдинов, В.В. Загитов, **З.Р. Макаев**, Н.С. Востриков, М.С. Мифтахов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т.72. – № 10. – С. 2281-2296.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Тема и содержание диссертационной работы Макаева З.Р. соответствуют паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия»: п.1 «...выделение и очистка новых соединений», п.3 «...развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.7 «...исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений...».

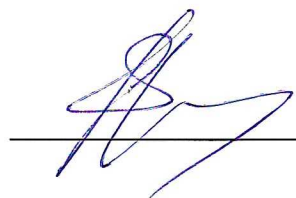
Диссертация «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори» Макаева Зайнутдина Рамилевича рекомендуется к представлению к

защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

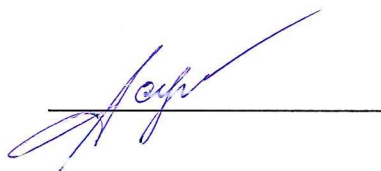
Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 37 человек. Результаты голосования: «за» – 37 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 3 от 9 февраля 2026 г.

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


Хурсан С.Л.

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


Юсупова А.Р.