

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 «29» *март* 2026 года по ознакомлению с диссертационной работой
Макаева Зайнутдина Рамилевича, представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия

Председатель комиссии:

д-р хим. наук, проф. Докичев Владимир Анатольевич

Члены комиссии:

д-р хим. наук, доц. Парфенова Людмила Вячеславовна

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

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.02, ознакомившись с диссертационной работой Макаева Зайнутдина Рамилевича на тему «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Раковые заболевания, сопровождающиеся нерегулируемым делением клеток и быстрой выработкой резистентности у больных к применяемым лекарствам, остаются главными проблемами медицины в последние десятилетия. Онкологические заболевания по количеству летальных исходов уступают лишь сердечно-сосудистым и имеют тенденцию к росту. Поэтому поиск действенных противораковых средств по-прежнему представляет собой актуальную задачу для современной химии и медицины.

Простагландины (PG) относятся к классу низкомолекулярных бирегуляторов липидной природы, обладающих широким спектром биологической активности. Синтетические и полусинтетические PG используют в качестве лекарственных средств в ветеринарии и в медицине: для родостимулирования и прерывания беременности, лечения желудочно-кишечных болезней, а также как антиагреганты и вазодилататоры в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Как известно профиль биоактивности PG, в основном, зависит от их типа. В конце XX века было установлено цитотоксическое действие кросс-сопряжённых циклопентеновых простагландинов (сyPG). Среди них интерес представляют кросс-сопряженные циклопентеновые PG и простакиды (PM): 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PMJ₂, соответственно. Характеристичным в структуре этих PG является присутствие высоко реакционноспособных кросс-сопряжённых ди- и триеновых систем. Именно наличием кросс-сопряжённой с C₁₁-карбонилем системы двойных связей объясняют присущий им профиль биоактивности (антираковые, противовирусные и противовоспалительные свойства). Представленная работа направлена на разработку универсального подхода к получению как 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и PMJ₂, так и поиск их более доступных аналогов противоопухолевого действия.

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

Личный вклад Макаева З.Р. состоит в анализе и обобщении научной литературы по теме исследования; подборе методик и осуществлении синтетических экспериментов; подготовке образцов полученных соединений для дальнейших исследований методами физико-химического анализа, интерпретации полученных результатов; формулировке основных научных выводов, представлении результатов работы на конференциях, подготовке материалов к публикации. Все данные и результаты, представленные в диссертационной работе, принадлежат автору и получены им лично.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность полученных результатов подтверждается их воспроизводимостью и согласованностью с известными экспериментальными и теоретическими данными. Кроме того, достоверность результатов обеспечена применением современных физико-химических методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ¹H-, ¹³C- ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии.

4. Научная новизна и практическая значимость

В работе Макаева З.Р. разработан и выполнен полный синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ из (\pm)-бис-TES-производного лактондиола Кори в 10 стадий с общим выходом 4,6 %. Предложен способ селективного гидролиза TES-силильной защитной группы в положении С-11 с сохранением TBS- группы при С-15. Найден способ диастереоспецифичного формирования Е,Е- $\Delta^{12,14}$ диеновой системы на завершающей стадии полного синтеза целевого простагландина. В рамках поиска аналогов кросс-сопряженных суPG более простого строения тиа-реакцией Михаэля получены моно- и ди- аддукты (\pm)-метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата с тиолами различного строения. Показано, что при образовании моно-аддуктов предпочтительно присоединение тиолов 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 (этаноламид (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-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и PMJ₂ в виде более стабильных 9-тиа-производных. Для синтезированных производных, в ходе биоиспытаний обнаружены приемлемые показатели цитотоксичности в отношении ряда раковых клеток. Выявлено, что уровень цитотоксичности хирального (+)-метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата и некоторых его производных превышает цитотоксичность рацематов в 3-5 раз. Впервые выполнен полный синтез этаноламида PMB₂, представляющий интерес для дальнейшего изучения его биологической активности.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертационной работы Макаева З.Р. опубликовано 7 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и входящие в международные базы цитирования Web of Science и Scopus, тезисы 8 докладов на Международных и Всероссийских конференциях. Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней, выполнены.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. 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. Makaev**, K.K. Pivnitsky, M.S. Miftakhov // *Mendeleev Communications* – 2019. – V. 29. – № 4. – P. 372-374.

2. 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.

3. **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.

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

5. **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.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа соответствует отрасли «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;
8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

7. Ценность научных работ соискателя

Полученные в диссертационной работе новые результаты соответствуют фундаментальным направлениям развития современного органического синтеза. Разработан и выполнен полный синтез метилового эфира (\pm)-15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ из (\pm)-бис-ТЭС-производного лактондиола Кори в 10 стадий с общим выходом 4,6 %. В рамках поиска аналогов кросс-сопряженных суPG более простого строения тиа-реакцией Михаэля получены моно- и ди- аддукты (\pm)-метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата с тиолами различного строения. Показано, что при образовании моно-аддуктов предпочтительно присоединение тиолов по экзоциклической кратной связи диеноновой системы. Получены этаноламидные и пропаргильные производные (\pm)-метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата. Для синтезированных производных, в ходе

биоиспытаний обнаружены приемлемые показатели цитотоксичности в отношении ряда раковых клеток. Выявлено, что уровень цитотоксичности хирального (+)-метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата и некоторых его производных превышает цитотоксичность рацематов в 3-5 раз. Впервые выполнен полный синтез этаноламида РМВ₂, представляющий интерес для дальнейшего изучения его биологической активности.

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, также отмечает полученные лично и (или) 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 90,25 %, что включает самоцитирование (17,68 %) (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация Макаева Зайнутдина Рамилевича на тему «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции). 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. Диссертация оформлена в соответствии с установленными требованиями. Текст диссертации, представленный в диссертационный совет 24.1.218.02, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации (www.ufaras.ru). Диссертация Макаева Зайнутдина Рамилевича на тему «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори» может быть принята диссертационным советом 24.1.218.02 к защите по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:

Злотского Семёна Соломоновича – доктора химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессора, заведующего кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (ФГБОУ ВО УГНТУ). Адрес: 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, д.1; тел.: +7 (347) 242-03-70; сайт: <https://ugntu.ru/>; e-mail: nocturne@mail.ru; ректор ФГБОУ ВО УГНТУ: канд. техн. наук Баулин Олег Александрович.

Латыпову Эльвиру Разифовну – доктора химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцента, профессора кафедры органической и биорганической химии Института химии и защиты в чрезвычайных ситуациях Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (ФГБОУ ВО УУНиТ); 450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32; тел.: + 7 (347) 229-96-16; сайт <https://uust.ru/>; e-mail: LatypovaEHR@uust.ru; ректор ФГБОУ ВО УУНиТ: д-р. хим. наук, проф. Захаров Вадим Петрович.

Рекомендовать ведущую организацию:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки. Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН); 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1. тел.: +7 (499) 135-92-02; сайт: <https://ineos.ac.ru/>; e-mail: trifonov@ineos.ac.ru; Директор ИНЭОС РАН чл.-корр. РАН, д.х.н. Трифонов Александр Анатольевич

Председатель комиссии:

д-р хим. наук, проф. Докичев Владимир Анатольевич



Члены комиссии:

д-р хим. наук, доц. Парфенова Людмила Вячеславовна

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



« 29 » мая 2026 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 Макаева Зайнутдина Рамилевича на тему «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Экспертная комиссия в составе

председателя комиссии – д-ра хим. наук, проф. Докичева Владимира Анатольевича

членов комиссии – д-ра хим. наук, доц. Парфеновой Людмилы Вячеславовны

д-ра хим. наук, проф. Ишмуратова Гумера Юсуповича

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 9,75 % текстовых совпадений. Содержательная экспертиза текстовых совпадений с учетом ссылок на источники совпадающих фрагментов, детальной информации о совпадающих фрагментах показала, что выявленные совпадения представляют собой цитаты собственных материалов и корректное цитирование источников, с указанием ссылок на них. 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 9,75 % допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Макаева Зайнутдина Рамилевича на тему «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори» и представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия может считаться полностью оригинальной работой.

Приложение: Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори», 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 № 04-07, 10-13, 15-17, 19-25, 27-28, 30-34, 36-39, 45, 47, 49-50, 52-53, 57-59, 64, 69-73 содержат общепринятые аббревиатуры и расшифровки, часто употребляемые фразы и словосочетания, не являющиеся предметом авторской работы.

Председатель комиссии:

д-р хим. наук, проф. Докичев Владимир Анатольевич

Члены комиссии:

д-р хим. наук, доц. Парфенова Людмила Вячеславовна

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

Председатель диссертационного совета 24.1.218.02



д-р хим. наук, проф.

Хурсан С.Л.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02

д-р хим. наук, доц.

Травкина О.С.

« 29 » мая 2026 г.