

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор
Института элементоорганических
соединений им. А. Н. Несмеянова
Российской академии наук
(ИНЭОС РАН),
член-корреспондент РАН,
доктор химических наук
Трифонов Александр Анатольевич

«15» июля 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу
Макаева Зайнутдина Рамилевича

«Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Диссертационная работа Макаева З. Р. посвящена разработке синтетических подходов к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам J-типа, простамидам и их структурно упрощенным аналогам. **Актуальность** выбранного направления определяется сочетанием двух обстоятельств: высокой и разносторонней биологической активности соединений данного класса и ограниченным числом практических синтетических маршрутов к их лабильным кросс-сопряженным диеноновым системам. Особый интерес представляют 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и родственные ему структуры, способные вступать в реакцию Михаэля с нуклеофильными центрами биомолекул и проявляющие противовоспалительную, противовирусную и цитотоксическую активность.

Поиск доступных методов получения указанных молекул, управление их стереохимией и химической устойчивостью, а также выявление взаимосвязей «структура–активность» относятся к значимым задачам современной органической и медицинской химии. В этой связи использование лактондиола Кори как универсальной хиральной либо рацемической платформы, поиск селективных способов снятия защитных групп и формирование кросс-сопряженного фрагмента на поздних стадиях синтеза представляют **несомненный научный и практический интерес**. Тематика диссертации соответствует современным направлениям

направленного синтеза природных и неприродных биологически активных соединений.

Диссертация изложена на 144 страницах и включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, выводы, список сокращений и список литературы из 102 наименований. Работа иллюстрирована 64 схемами, 21 рисунком и 13 таблицами. Материал построен логично: от анализа известных подходов к синтезу простагландинов J-типа и их аналогов автор переходит к изложению собственных синтетических исследований, данным физико-химической идентификации и результатам биологических испытаний.

Во *введении* обоснованы актуальность и степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, приведены сведения о достоверности, апробации, публикациях и личном вкладе соискателя. *Литературный обзор* охватывает биосинтез простагландинов и простаминов, особенности строения и биологического действия кросс-сопряженных цикlopентенонов, а также основные синтетические стратегии последних десятилетий. Обзор содержателен, дает необходимую базу для оценки оригинальности предложенных решений и демонстрирует хорошую осведомленность автора в предметной области.

Глава, посвященная *обсуждению результатов*, объединяет пять взаимосвязанных направлений: полный синтез метилового эфира ($\pm$)-15-дезоксид $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂; получение упрощенных моделей кросс-сопряженных цикlopентеноновых простагландинов и изучение их цитотоксичности; синтез пропаргилового эфира и этаноламида соответствующей цикlopентенонуксусной кислоты; разработку подходов к 15-дезоксид $\Delta^{12,14}$ -простамиду J₂; полный синтез этаноламида простагландина B₂. Экспериментальная часть содержит препаративные методики и спектральные характеристики синтезированных соединений, что обеспечивает воспроизводимость основной части проведенных исследований.

Экспериментальная часть подробна, методики синтеза и идентификации соединений описаны корректно и в объеме, достаточном для воспроизведения. Выводы по работе сформулированы четко, опираются на полученные экспериментальные данные и отражают основные результаты исследования.

В *заключении* сформулированы выводы (пять пунктов), которые лаконичны и адекватно отражают содержание работы.

Научная новизна. К числу наиболее значимых результатов диссертационной работы следует отнести разработанный полный синтез метилового эфира ($\pm$)-15-дезоксид $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ из бис-TES-производного рацемического лактондиола Кори. Синтез реализован в 10 стадий с общим

выходом 4,6 %. Важным методическим элементом маршрута является селективное удаление TES-защитной группы при C11 с сохранением TBS-группы при C15. Подобная хемоселективность принципиальна для постадийного формирования циклопентенового и бокового диенового фрагментов простагландина.

Существенным результатом является найденный способ диастереоспецифичного формирования E,E - $\Delta^{12,14}$ -диеновой системы на завершающей стадии полного синтеза. Позднее генерирование высокореакционноспособного кросс-сопряженного фрагмента позволяет сократить число операций с нестабильным целевым соединением и представляет рациональный элемент общей синтетической стратегии.

В рамках исследования реакционной способности структурно упрощенного метил-[5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]ацетата автором получены моно- и бис-аддукты тиа-реакции Михаэля с тиолами различного строения. По данным одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии установлена относительная конфигурация ряда продуктов, показана предпочтительность первичного присоединения по экзоциклической двойной связи. Полученные результаты расширяют представления о региоселективности и стереохимии нуклеофильного присоединения к кросс-сопряженным циклопентенонам.

Интерес представляет продемонстрированная возможность инициирования ретро-тиа-реакции Михаэля с использованием 1,1-гем-дигидропероксида циклогексанона. Этот результат позволяет рассматривать тиа-аддукты как потенциально более стабильные, обратимо защищенные формы лабильных кросс-сопряженных циклопентенонов. В работе также получены пропаргильные и этаноламидные производные, синтезирован хиральный (+)-метил-[5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]ацетат и ряд его производных.

Впервые осуществлен полный синтез этаноламида простагландина B2. Полученный результат формирует основу для последующего изучения биологических свойств этого простамида и для развития синтетических подходов к родственным соединениям. Совокупность перечисленных результатов обладает научной новизной и вносит вклад в развитие химии простаноидов, стереонаправленного синтеза и химии кросс-сопряженных циклопентенонов.

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость работы состоит в развитии представлений о региоселективности тиа-реакции Михаэля в кросс-сопряженных циклопентеноновых системах, о стереохимических закономерностях образования моно- и бис-аддуктов, а также о возможных путях формирования E,E -диенового фрагмента простагландинов J-типа. Практическая значимость определяется созданием препаративных маршрутов к метиловому эфиру $(\pm)$ -15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂,

РМВ2 и набору структурно упрощенных аналогов, пригодных для дальнейшего химико-биологического исследования.

Полученные результаты могут быть рекомендованы к использованию: в научно-исследовательских организациях и университетах, занимающихся полным синтезом простагландинов, простамидов и других цикlopентаноидов; при разработке селективных способов снятия разнотипных силильных защитных групп; в исследованиях обратимой стабилизации электрофильных цикlopентенонов в форме тиа-аддуктов; при формировании библиотек соединений для первичного противоопухолевого скрининга и последующего изучения механизма действия; в учебных курсах по современному органическому синтезу, химии природных соединений и медицинской химии.

Для дальнейшего практического развития работы целесообразны масштабирование ключевых стадий с оценкой технологичности и безопасности, определение энантиомерной чистоты хиральных образцов прямыми хроматографическими методами, расширение панели нормальных и опухолевых клеток, расчет индексов селективности, а также исследование молекулярных механизмов цитотоксического действия наиболее активных соединений. Отдельного продолжения заслуживает биологическое изучение впервые синтезированного РМВ2.

Достоверность полученных в диссертации результатов. Достоверность выводов обеспечивается значительным объемом экспериментального материала, применением комплекса современных физико-химических методов и сопоставлением полученных данных с литературными аналогами. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. Для стереохимических отнесений использованы величины констант спин-спинового взаимодействия, химические сдвиги и корреляции в двумерных спектрах. Предложенные превращения обсуждаются с учетом электронных и пространственных факторов, а сделанные выводы в целом соответствуют представленным экспериментальным данным. Результаты биологических испытаний приведены количественно в виде значений IC_{50} для ряда опухолевых и условно нормальных клеточных линий. Следует положительно отметить, что автор не ограничился синтезом целевых структур, а предпринял попытку оценить влияние хиральности, типа функциональной группы и характера тиа-модификации на цитотоксическую активность.

В результате проделанной работы опубликовано **7 статей** в журналах, рекомендованных ВАК, а также результаты исследований прошли широкую апробацию на 8 конференциях с публикацией тезисов докладов.

Содержание **авторезферата** в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

При общей высокой оценке диссертационной работы можно высказать ряд замечаний и пожеланий, которые носят в основном рекомендательный характер и не снижают её общей научной ценности:

- 1) Разработанный маршрут к метиловому эфиру ($\pm$)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ охарактеризован как простой и практичный. Вместе с тем он включает 10 стадий при общем выходе 4,6 % и предусматривает использование технически требовательных либо опасных реагентов и операций, включая диазометан, концентрированную плавиковую кислоту и соединения Cr(VI). Представляется целесообразным привести более развернутое количественное сравнение с известными маршрутами по числу линейных стадий, суммарному выходу, доступности реагентов, масштабируемости и требованиям безопасности.
- 2) Какова диастереоселективность образования продукта **6** по C15 положению, и делятся ли образующиеся диастереомеры на хроматографической колонке?
- 3) В описании реакции соединения ($\pm$)-**16** с 1,1 экв. этилмеркаптана на с. 77 имеются внутренние несогласованности. В тексте моноаддукты **21** и **22** названы продуктами присоединения по эндоциклической двойной связи, тогда как структуры на схеме 2.5 и последующее обсуждение указывают на присоединение по экзоциклической метилиденовой связи. Кроме того, в тексте указан растворитель ТГФ, а в подписи к схеме 2.5 – CH₂Cl₂. Эти сведения требуют уточнения.
- 4) Вывод о более высокой активности хиральных соединений по сравнению с рацематами требует указания прямых данных об их энантиомерной чистоте. В экспериментальной части приведены значения оптического вращения, однако для строгого сопоставления «хиральность–активность» желательно дополнить характеристику результатами хиральной ВЭЖХ, либо другого прямого метода определения энантиомерного избытка.
- 5) В экспериментальной части в структурных формулах соединений следовало указать нумерацию атомов, чтобы легче было интерпретировать сигналы.
- 6) В тексте имеются отдельные редакционные и библиографические неточности. Так, для пропаргилового эфира ($\pm$)-**37** в тексте на с. 85 указано IC₅₀ = 3,52 $\pm$ 0,08 mM, тогда как в таблице 2.4 приведено 3,52 $\pm$ 0,88; библиографические ссылки 83 и 92 дублируют одну и ту же работу Luche с соавторами.

Приведенные замечания в основном имеют уточняющий, дискуссионный либо редакционный характер, определяют перспективы

продолжения исследования и не снижают общей высокой оценки диссертации, ее научной новизны и значимости полученных результатов.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты можно рекомендовать следующим научным и образовательным организациям, работающим в области органической химии и синтеза природных соединений: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова (Москва), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск), Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Москва), Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва), Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург) и других профильных организациях науки и высшего образования.

Диссертационная работа Макаева З. Р. по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют 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» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия. В ней решена научная задача, имеющая значение для развития органической химии: разработаны новые синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам, простамидам и их аналогам, установлены закономерности ряда ключевых превращений и получены новые соединения, представляющие интерес для дальнейших химико-биологических исследований

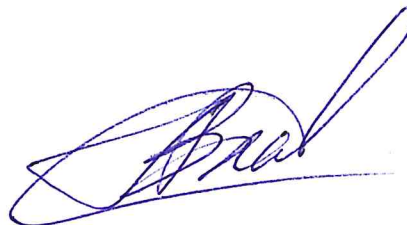
По своей актуальности, научной новизне и практической значимости работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, **Макаев Зайнутдин Рамилевич**, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа и отзыв обсуждены и утверждены на расширенном совместном семинаре лабораторий Стереонаправленного

синтеза биоактивных соединений №136 и Асимметрического катализа №116
ИНЭОС РАН (протокол №8 от 24 июня 2026 г.), присутствовало 13 человек
(из них, 2 доктора химических наук и 6 кандидатов химических наук).

Отзыв составил:

доктор химических наук
(специальность – 1.4.3. Органическая химия)
заведующий лабораторией
Стереонаправленного синтеза биоактивных соединений,
ведущий научный сотрудник
Института элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук



Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской
академии наук (ИНЭОС РАН)

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

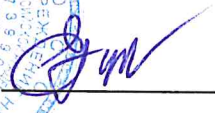
Телефон: +7 (499) 135 5047

E-mail: larionov@ineos.ac.ru

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru/>

Я, Ларионов Владимир Анатольевич, согласен на включение моих
персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного
совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

Подпись Ларионова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.  / Гулакова Е. Н. /



15 июля 2026 г.