

**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 16 сентября 2026 г. № 186

О присуждении Макаеву Зайнутдину Рамилевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 03 июня 2026 г. (протокол заседания № 175) 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 – Макаев Зайнутдин Рамилевич, 1996 года рождения, в 2019 году окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» с присуждением квалификации «Химик. Преподаватель химии» по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия», после чего поступил в очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИЦ РАН) по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки и профилю образовательной программы: Органическая химия, которую окончил в 2023 году. С июня 2024 года по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского института химии (УФИХ) УФИЦ РАН.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре 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, профессор, 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:

Злотский Семён Соломонович - доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор, заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ);

Латыпова Эльвира Разифовна - доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент, профессор кафедры органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНИТ)

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах оппонентов указано, что диссертация Макаева Зайнутдина Рамилевича «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, заключающую в себе развитие органического синтеза. В работе решены важные задачи в области химии простагландинов, а именно: выполнен полный синтез метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, проведен направленный синтез α,ω -динораналогов кросс-сопряженных простагландинов - этаноламида и пропаргилового эфира 5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил уксусной кислоты, была получена библиотека новых моно- и ди- тиа-аддуктов метил-[5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил] ацетата в рацемической и хиральной форме, для которых выявлены приемлемые показатели цитотоксичности в отношении ряда раковых клеточных линий при сохранении низкой токсичности к условно нормальным клеткам, выполнен синтез этаноламида PGB₂, соединения интересного с точки зрения исследования его биологических свойств. 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, Макаев Зайнутдин Рамилевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), дала положительный отзыв, который составлен Ларионовым Владимиром Анатольевичем, доктором химических наук (02.00.03 – Органическая химия), заведующим лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений, ведущим научным сотрудником Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), утвержденным директором Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, член-корр. РАН, доктором химических наук Трифоновым Александром Анатольевичем, указала, что в диссертации Макаева Зайнутдина Рамилевича «Синтетические подходы к кросс-сопряженным

циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори» найден способ диастереоспецифичного формирования E,E - $\Delta^{12,14}$ -диеновой системы на завершающей стадии полного синтеза метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. В рамках исследования реакционной способности, структурно упрощенного метил-[5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил] ацетата 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. Продемонстрирована 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 В₂, что формирует основу для последующего изучения биологических свойств этого простамида и для развития синтетических подходов к родственным соединениям.

Соединения, синтезированные в ходе выполнения диссертационной работы, вносят вклад в развитие химии простагланов, и химии кросс-сопряженных циклопентенонов.

Соискатель имеет 15 опубликованных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и индексируемых в системах Web of Science и Scopus, тезисы 8 докладов на международных и российских 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. 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

циклопентеноновых 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.

На автореферат диссертации поступило 4 отзыва от:

кандидата химических наук (1.4.3. Органическая химия), научного сотрудника, лаборатории функциональных органических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Зубкова Михаила Олеговича; кандидата химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцента кафедры технической химии и материаловедения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ), Миннибаевой Эльзы Макмуновны; кандидата химических наук (02.00.03 – Органическая химия), старшего научного сотрудника, лаборатории азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ларина Александра Александровича; кандидата химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцента кафедры теоретической и прикладной химии Федерального государственного автономного Образовательного учреждения высшего образования «Южно-уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», Тарасовой Натальи Михайловны.

В положительных отзывах ведущей организации и на автореферат диссертации имеются следующие вопросы, замечания и пожелания:

1. Разработанный маршрут к метиловому эфиру ($\pm$)-15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -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, 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 метилиденовой связи. Кроме того, в тексте указан растворитель ТГФ, а экзоциклической в подписи к схеме 2.5 - CH_2Cl_2 . 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 $C_{50} = 3,52 \pm 0,08 \text{ mM}$, 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.
7. При сравнении соединений **24** и **30** автор постулирует «более высокую стабильность фенилсульфона в сравнении с этилсульфоном». Были ли попытки подтвердить предполагаемую склонность данных соединений к элиминированию сульфоновой кислоты в присутствии органических оснований?
8. Верно ли, что превращение **45** $\rightarrow$ **39** протекает через сульфоксидный интермедиат посредством *син*-элиминирования? Является ли в этом случае *гем*-дипероксид циклогексанона реагентом с уникальной селективностью монооксигенирования или того же результата можно добиться, например, при окислении перекисью водорода в присутствии молибдата?
9. Структура карбокатиона **A** (Схема 2), на мой взгляд, не совсем соответствует термину «гомоаллильный карбокатион», использованному для его обозначения.
10. В разделе, посвященном синтезу этаноламида, указано, что при взаимодействии ($\pm$)-**16** с водным этиламинном образуется циклический амид **40**. Было бы полезно привести более детальное объяснение механизма этой неожиданной трансформации и обсудить условия, при которых происходит циклизация вместо простого амидирования. Это позволило бы лучше понять реакционную способность исходного диенена.
11. Показано, что при использовании 1,1 эквивалента PhSH образуется исключительно моноаддукт **27**, тогда как при избытке реагентов и УФ-облучении получают бис-аддукты **28** и **29**. Было бы желательно привести более подробное обсуждение причин такой высокой селективности в первом случае и механизма, обеспечивающего переход к бис-аддуктам при форсированных условиях.

12. Отмечается, что полученный этаноламид ($\pm$)-**39** не проявил цитотоксичности в отношении протестированных клеточных линий (НЕК-293, НТС-116, MCF-7), хотя предполагалась его активность как аналога 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -PML₂. Было бы полезно расширить спектр протестированных клеточных линий, в частности включить линии рака кожи (кератиноциты A431, меланомные клетки B-16F10), которые, согласно литературным данным, чувствительны к подобным соединениям. Это позволило бы более полно оценить потенциал синтезированного соединения.
13. Каковы главные преимущества разработанного автором пути синтеза кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов по сравнению с немногочисленными описанными в литературе?

Соискатель Макаев Зайнутдин Рамилевич ответил на все замечания, указанные в отзыве ведущей организации и отзывах на автореферат диссертации. При ответе соискатель согласился с замечаниями 3, 5, 6, 9, 12. На остальные ответил и привел собственную аргументацию (вопросы 1, 2, 4, 7, 8, 10, 11, 13):

Ответ на вопрос 1: Соединения Cr(VI) в предлагаемой схеме синтеза не применяются. Другие технически требовательные и опасные реагенты с легкостью возможно заменить на более стабильные и менее опасные реагенты: CH₂N₂ на триметилсилилдиазометан (TMSCHN₂), HF на p-TSA (или любую другую кислоту), DIBAL-H на Red-Al. По сравнению в другими методами предлагаемый подход относится способу с минимальным количеством стадий, с возможностью их сокращения, за счет проведения реакций без выделения. Метод основан на лактондиоле Кори — одном из самых коммерчески доступных и дешевых блоков для синтеза простагландинов.

Ответ на вопрос 2. При условиях рассматриваемой реакции (NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH) диастереоселективность 67% (*de*=33%, *dr*=2:1). Возможно изменение соотношения при изменении температуры. Образующиеся C15-эпимеры легкоразделимы колоночной хроматографией.

Ответ на вопрос 4. При переходе от оптически чистого лактондиола Кори (-)-**14** к сульфону (+)-**30** применяются реакции без затрагивания хирального центра, с учетом этого оптическая чистота образующихся хиральных соединений не вызывает сомнений.

Ответ на вопрос 7. Попыток подтвердить не было.

Ответ на вопрос 8. Да, гем-дипероксид циклогексанона действительно высокоселективен и позволяет получать сульфоксиды из сульфидов, при этом не допуская образования сульфонов. Применение системы H₂O₂-молибдат аммония затруднено из-за необходимости контролирования условий реакций (дозирование количества H₂O₂, температуры реакции, необходим постоянный контроль реакции методом ТСХ).

Ответ на вопрос 10. Автор привел предполагаемый механизм рассматриваемой реакции.

Ответ на вопрос 11. Диастереоспецифичность в случае присоединения PhSH обеспечивается большим размером молекулы тиола, по сравнению с EtSH. Образование только моно тиа-аддукта происходит по причине участия только 1 экв. соответствующего тиола.

Ответ на вопрос 13. По сравнению в другими методами предлагаемый подход относится способу с относительно минимальным количеством стадий, с возможностью их сокращения, за счет проведения реакций без выделения. Метод основан на лактондиоле Кори – одном из самых коммерчески доступных и дешевых блоков для простагландинов, в других предлагаемых способах используются труднодоступные стартовые соединения.

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, Макаев Зайнутдин Рамилевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор, заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ) **Злотский Семён Соломонович** является специалистом в области органической химии, работы которого посвящены синтезу циклических ацеталей, их аналогов (гетероаналогов) и родственных соединений.

Доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент кафедры органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ) **Латыпова Эльвира Разифовна** является специалистом в области органической химии, тонкого органического синтеза, зеленой химии. Ее работы включают трансформацию различных терпеноидов в различного рода низкомолекулярные биорегуляторы.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) на протяжении многих лет успешно проводятся фундаментальные и прикладные исследования в области органического синтеза и химии элементоорганических соединений. Основные направления включают разработку новых методов синтеза элементоорганических соединений, асимметрический синтез, изучение реакционной способности и механизмов реакций.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

осуществлен полный стереоконтролируемый синтез метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ из (±)-бис-TES-производного лактондиола Кори за 10 стадий с общим выходом 4,6%, а также синтезирован новый этаноламид PMB₂, представляющий интерес для изучения биологической активности;

проведено систематическое исследование взаимодействия метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата с тиолами различного строения в тиа-реакции Михаэля и установлена региоселективность присоединения тиолов преимущественно по экзоциклической кратной связи диеновой системы при образовании моноаддуктов;

получена библиотека новых моно- и ди- тиа-аддуктов метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата, а также его этаноламид и пропаргиловый эфир; для синтезированных соединений выявлены приемлемые показатели цитотоксичности в отношении ряда раковых клеточных линий при сохранении низкой токсичности к условно нормальным клеткам;

на примере экзоциклического β -фенилтиопроизводного циклопентенона **продемонстрирована** возможность инициирования ретро-тиа-реакции Михаэля с помощью 1,1-гем-дигидропероксида циклогексанона, что открывает путь к временной «консервации» нестабильных 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ и PMJ₂ в виде более устойчивых 9-тиа-производных и представляет практический интерес для их дальнейшего использования в фармакологии и медицине.

Диссертационный совет отмечает новизну и практическую значимость разработанных методов синтеза, и их пригодность для получения библиотек структурно разнообразных аналогов кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов.

Теоретическая значимость исследования заключается в развитии химии кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов и в разработке оригинальной стереоконтролируемой стратегии полного синтеза метилового эфира ($\pm$)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ (10 стадий с общим выходом 4.6%), включающей ключевые методические решения – селективный гидролиз TES-защиты при сохранении TBS-группы и диастереоспецифичное формирование *E,E*-12,14-диеновой системы, применимые для получения структурных аналогов суPG. Выявленные закономерности региоселективности тиа-реакции Михаэля метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата с тиолами различного строения и зависимость цитотоксической активности от структуры и абсолютной конфигурации стереогенных центров полученных моно- и ди-тиа-аддуктов, этаноламида и пропаргилового эфира расширяют представления о связи «структура-активность» в ряду простаноидов. Обнаруженная возможность обратимой «тиа-консервации» реакционноспособной диеновой системы посредством ретро-тиа-реакции Михаэля вносит вклад в развитие методов стабилизации лабильных электрофильных простагландинов. Впервые выполненный синтез нового этаноламида PMB₂ открывает возможность целенаправленного изучения биологической активности этого класса соединений.

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

разработан простой и практичный метод синтеза метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, перспективного противоопухолевого агента. Предлагаемый метод может быть масштабирован, а также применен для получения α и ω -аналогов указанного простагландина, что может найти свое применение в медицинской химии, фармакологии и медицине;

синтезированы α,ω -динораналоги кросс-сопряженных циклопентеновых PG на основе метил-[5-метилен-4-оксо-циклопент-2-ен-1-ил] ацетата которые

представляют интерес для фармакологии как потенциальные противоопухолевые средства.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты экспериментальных работ однозначно подтверждены с помощью современных физико-химических методов анализа. Строение всех впервые полученных соединений доказано методами ЯМР и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной хроматографии и перекристаллизации.

Теоретическая часть работы построена на анализе опубликованных данных и ранее установленных закономерностей по теме диссертации;

идея работы базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по химии кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов.

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях и отобранные с применением современных систем сбора и обработки информации (электронные базы данных Российский индекс научного цитирования, Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate Analytics)).

Личный вклад соискателя состоит в систематизации литературных данных, планировании эксперимента, непосредственном проведении исследований, анализе и интерпретации полученных результатов, апробации их на конференциях и подготовке научных публикаций.

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

1. Пропаргиловый эфир (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетата в приведенных данных по его сравнительной цитотоксичности (Таблица 4, стр.17 автореферата) с метиловым эфиром показало увеличение цитотоксичности в 16 раз в отношении клеток карциномы легкого (A549). Чем это можно объяснить?
2. Если соединение **17** – это продукт термодинамического контроля, то можно было бы это доказать изменением соотношения **18+19→17** в зависимости от температуры.
3. Чем объясняется отличие применения m-CPBA по сравнению с 1,1-дигидропероксидом в случае перехода **45→39** (Схема 11, страница 18 автореферата).
4. Почему в реакции $(\pm)$ -**16** с PhSH присоединение меркаптана в отличие от суPG происходит по экзоциклической двойной связи?
5. Почему в синтезе 15-d-PMJ₂ схема остановлена на этапе получения 15-d-PMB₂?
6. В пункте 1 положениях, выносимых на защиту, лучше было бы написать «синтез метилового эфира $(\pm)$ -15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ с использованием собственных оригинальных методологических разработок и ранних достижений лаборатории».
7. Является ли разработанный синтез метилового эфира $(\pm)$ -15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ более эффективным, чем известные и используемые в настоящее время? Если да, то каким образом оценивалась эффективность?
8. На финальной стадии синтеза метилового эфира $(\pm)$ -15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ использовалась пара-толуол сульфокислота. Чем обусловлен такой выбор?

9. На Схеме 6 в автореферате обработка диастереомерной смеси биссульфидов **17,18,19** 3 эквивалентами m-CPBA приводит к образованию диенона **16** и сульфона **24** с транс-конфигурацией заместителей при циклопентановом кольце, при этом в структуре исходного диастереомерного биссульфида **19** цис-расположение заместителей при C-1 и C-2 положениях. Что с ним происходит?
10. Сульфон **46** согласно комментарию к Схеме 11 при обработке DBU не привел к формированию кросс-сопряженной диеноновой системы в **39**, хотя аналогичная реакция (Схема 9) в случае пропаргилового эфира **36** пускай и с небольшим выходом (40%) по приводит к элиминированию $-\text{PhSO}_2\text{H}$ с образованием целевого **37**. Чем можно объяснить данную разницу?
11. В комментариях к Схеме 7 автореферата указано что переход **16**→**27** происходит «исключительно диастереоспецифично». Каким образом осуществлялся контроль диастереоспецифичности?
12. Не был ли предварительно проведен анализ биологической активности синтезированных соединений с использованием компьютерных программ до проведения испытаний на цитотоксические свойства? Если не были проведены, то на основании чего была предсказана цитотоксичность метилового эфира ($\pm$)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты и его производных?
13. Имеются опечатки.
14. В чем избирательность действия простагландиновой молекулы с раковой клеткой? Ведь везде имеются тиольные группы.
15. А если была бы другая стереохимия C_{12} - C_{13} кратной связи, как по Вашему мнению выглядел бы спектр?
16. В медицинской химии есть такой прием, когда исходную структуру изменяют не сильно, как это показано у Вас, а делают небольшие структурные изменения и параллельно производят анализ биологической активности, так было бы более правильно полагать.
17. На 24 слайде я думаю, что у Вас приведена относительная конфигурация, стереогенных центров, какая там диастереоселективность?
18. Слайд 25, по всей видимости, когда Вы вели речь про клеточную линию A549, Вы ошиблись так как это аденокарцинома легкого?
19. Почему Вы проводите такую большую работу в 10 стадий и исходите из рацемического лактондиола Кори, возможно лучше было бы исходить из хирального вещества? Это сильно повысило бы ценность Вашей работы.
20. У Вас была большая 10 стадийная схема с выходом 4.6%, а Вы анализировали, какие у Вас стадии были самыми сложными или лимитирующими? Можно ли каким-то образом повысить общий выход в данной схеме?

Соискатель согласился с замечаниями 6, 13, 16, 10, 18 на остальные ответил и привел собственную аргументацию (вопросы 1-5, 7-12, 14-15, 17, 19-20):

Ответ на вопрос 1: Большая метаболическая стабильность пропаргилового эфира по сравнению с метиловым эфиром, а также возможно, особое взаимодействие с рецептором в клетке в случае пропаргилового эфира.

Ответ на вопрос 2: Можно было бы, но это не было сделано, так как цель была в самом получении тиа-аддуктов.

Ответ на вопрос 3: 1,1-дигидропероксид циклогексанона селективно образует только сульфоксид в мягких условиях, не требующих контроля условий реакций. В случае применения *m*-CPBA необходим жесткий контроль условий реакции (-78°C , 1 экв. *m*-CPBA). Кроме того, переход сульфид→сульфоксид, идет несколько медленнее чем переход сульфоксид→сульфон, по этой причине образуется смесь сульфоксид+сульфон.

Ответ на вопрос 4: По стерическим причинам.

Ответ на вопрос 5: Потому что планировался переход от PME_2 к PMA_2 , через который «открывается» выход на PMJ_2 . Но был получен PMB_2 , не менее интересное для биологических исследований соединение.

Ответ на вопрос 7: По сравнению с другими методами предлагаемый подход относится к способу с минимальным количеством стадий, с возможностью их сокращения, за счет проведения реакций без выделения. Метод основан на лактондиоле Кори – одном из самых коммерчески доступных и дешевых блоков для простагландинов. Эффективность оценивалась по доступности исходных веществ и используемых реагентов, возможности усовершенствования схемы, общему выходу.

Ответ на вопрос 8: Выбор *p*-TSA на финальной стадии обусловлен относительной «мягкостью» действия на лабильную еноновую систему в конечном продукте, хотя возможно апробировать и другие кислоты.

Ответ на вопрос 9: Биссульфид 19 по всей видимости нацело переходит в енон 16, а биссульфиды 17 и 18 через стадию диспропорционирования соответствующих сульфоксидов переходит в смесь 16 и 24.

Ответ на вопрос 10: При обработке сульфона 46 DBU, помимо элиминирования фенилсульфиновой кислоты ($-\text{PhSO}_2\text{H}$), происходила внутримолекулярная циклизация. В случае пропаргилового эфира 36 с умеренным выходом (40%) образовывался диенон 37. Выход 40% обусловлен значительным осмолением в ходе реакции.

Ответ на вопрос 11: Контроль диастереоспецифичности - методом ЯМР.

Ответ на вопрос 12: Предварительный анализ проведен не был. Цитотоксичность метилового эфира ($\pm$)- (5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) уксусной кислоты была предсказана по причине структурной схожести с кросс-сопряженными циклопентадиеноновыми простагландинами.

Ответ на вопрос 14: Ответить на данный вопрос можно на примере молекулы Δ^{12} - PGJ_3 , как селективно действующего вещества в отношении миелолейкоза. Селективность действия обеспечивается ковалентным связыванием с определенным белком данной молекулы в случае раковой клетки, подобного рода взаимодействия нет в случае нормальных, здоровых клеток.

Ответ на вопрос 15: В случае иной стереохимии кратной связи в положении C_{12} - C_{13} в структуре молекулы метилового эфира ($\pm$)-15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ - PGJ_2 , не было бы проявления спин-спинового взаимодействия, поэтому данный атом водорода резонировал бы в форме дублета-дублетов.

Ответ на вопрос 17: При взаимодействии енона 16 с тиофенолом реакция протекала диастереоспецифично, то есть другой диастереомер не образуется, контроль

диастереспецифичности осуществлялся по спектрам ЯМР ^1H и ВЭЖХ. При образовании же смеси аллиловых спиртов 30 соотношение эпимеров 2:1.

Ответ на вопрос 19: Первоначально необходимо было пройти эту схему в рацемическом исполнении, а потом, возможно, уже с целью получения оптически активного метилового эфира данного кросс-сопряженного простагландина исходить из оптически активного лактондиола Кори или же делить рацемическую смесь на индивидуальные энантиомеры где то в конце.

Ответ на вопрос 20: Да, анализировали, самыми затруднительными стадиями являются формирование α,ω -простагландиновых цепей. Но возможно увеличение общего выхода предлагаемой схемы за счет проведения некоторых стадий без выделения. К примеру, соединение 15 можно окислить с помощью реагента Джонса, что может привести одноэтапно к целевой молекуле простагландина. Также возможно проведение перехода от структуры енона 8 к 10 без проведения промежуточного выделения.

Диссертационная работа Макаева Зайнутдина Рамилевича «Синтетические подходы к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори» 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 16 сентября 2026 г. диссертационный совет принял следующее решение: за решение задачи по разработке и поиску синтетических подходов к кросс-сопряженным циклопентеноновым простагландинам и их аналогам на основе лактондиола Кори, имеющей важное научное и практическое значение в области органической химии, присудить Макаеву Зайнутдину Рамилевичу учёную 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 21 человека, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 17, против – нет, воздержавшихся – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор

Ученый секретарь диссертационного совета

24.1.218.02, д-р хим. наук, доцент



 / Хурсан Сергей Леонидович

 / Травкина Ольга Сергеевна

16 сентября 2026 г.