

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. руководителя Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор



В.Б. Мартыненко

«16» июня 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

Диссертация «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов.

В период подготовки диссертации соискатель Гимазетдинов А.М. работал 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 (УФИХ УФИЦ РАН); сначала (в период с 2007 по

2015 год) в должности стажера-исследователя, младшего, затем научного сотрудника, а с 2015 года по настоящее время работает в должности старшего научного сотрудника лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН.

В 2007 г. году Гимазетдинов Айрат Маратович окончил магистратуру химического факультета Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет» с присвоением степени магистра Химии по направлению «Химия», после чего был принят на работу стажёром-исследователем в лабораторию синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Института органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук (ИОХ УНЦ РАН). В этом же году поступил в очную аспирантуру ИОХ УНЦ РАН по специальности 02.00.03 – Органическая химия, которую окончил в октябре 2010 г.

В 2010 г. под руководством д-ра хим. наук, профессора Мифтахова Мансура Сагарьяровича защитил диссертацию «Энантиомерные (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента-[с]фуран-1-оны и их предшественники. Синтез и аспекты приложения в конструировании биоактивных циклопентаноидов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия (Химические науки) в диссертационном совете Д 002.004.01, при ИОХ УНЦ РАН. Решением Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации от 11.02.2011 г. № 5к/58 Гимазетдинову Айрату Маратовичу присуждена степень кандидата химических наук (диплом ДКН № 127234).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Гимазетдинова А. М. является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-14 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

Наиболее существенные научные результаты, полученные лично соискателем

Личный вклад автора состоит в постановке целей и задач исследования, в анализе литературных данных, выполнении всех научных экспериментов, их описании, интерпретации и публикации полученных результатов. Соискатель является подготовленным специалистом в области органической химии. В работе решена важная научно-прикладная проблема – разработан новый химический способ оптического расщепления легкодоступных рацемических [2+2]-аддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном, имеющего общий характер, что выражается в открытии практического доступа к индивидуальным энантиомерным лактонам топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онам. В рамках дальнейшего синтетического применения полученных производных изучены возможности селективной функционализации двойной связи цикла путем различных способов оксигенирования, а также лактонного кольца в ходе гидролитических и восстановительных трансформаций. Автором осуществлен ряд полных и формальных синтезов биологически активных циклопентаноидов: саркомицина А, брефельдина А, дидезметиленомицина А, 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂, их энантиомеров, аналогов и родственных соединений, а также получено большое число новых разнотипно функционализированных полизамещенных производных циклопентана, имеющих синтетический интерес. Также обнаружены и изучены новые и редкие механизмы химических превращений, например новые варианты получения би- и трициклических производных или окисления кислородом воздуха ненасыщенных соединений. Кроме того, представлен первый пример синтеза простагландина на основе энантиомерного производного топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она. Также обнаружен и развит новый способ

получения производных ряда бицикло[3.1.0]гексана путем индуцируемой фторид-анионом реакции внутримолекулярного циклопропанирования аллилсиланов, что открывает новые возможности для синтеза важных в терапии нейродегенеративных расстройств модуляторов метаболитных глутаматных рецепторов. На основе аллилсиланосодержащих бициклических лактонов разработана общая стратегия синтеза кросс-сопряженных циклопентенонов – важного класса соединений проявляющих противоопухолевую активность.

Достоверность полученных результатов

Высокая достоверность результатов достигнута благодаря тщательно проведенным экспериментам и применению современных физико-химических методов анализа (^1H -, ^{13}C -одномерных, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC-двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов ЯМР, ИК-, масс-спектрографии, а также углов оптического вращения и рентгеноструктурного анализа) для установления структур впервые полученных соединений.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Диссертационная работа выполнена на высоком мировом уровне и посвящена разработке методов полного синтеза различных циклопентаноидов и их аналогов на основе решения проблемы хирализации широкого круга предшественников, а также установлению важных сторон взаимосвязи структура – активность в полученном ряду соединений. Оригинальность решения проблемы оптического расщепления синтеза заключается в использовании хирального вспомогательного соединения – фенилэтиламина для дециклизации аддуктов хлоркетенирования циклопентадиенов с получением соответствующих диастереомерных аминопроизводных – амидов и аминалей. Дальнейшее хроматографическое разделение и удаление индуктора хиральности привели к энантиомерно чистым антиподам. Последующее получение широкого круга синтонов и изучение синтетических возможностей каждого из них позволило определить оптимальные пути синтеза целевых биоактивных

циклопентаноидов: циклопентановых антибиотиков и простаноидов, в особенности кросс-сопряженных циклопентенонов и их аналогов. Предложенный автором способ оптического расщепления носит общий характер и этот подход к хирализации синтеза может быть распространен на широкий ряд других [2+2]-аддуктов циклических диенов и дихлоркетена. Представлены новые варианты получения би- и трициклических производных циклопентана, имеющих перспективы в качестве хиральных матриц в направленном синтезе биоактивных циклопентаноидов. Разработан подход общего характера к кросс-сопряженным циклопентенонам, в том числе к 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландину J₂, некоторые из которых по результатам биологических испытаний продемонстрировали высокий уровень противоопухолевой активности в отношении линий клеток A549, MCF-7, SH-SY5Y и НерG2, что открывает новое направление поиска эффективных противоопухолевых средств среди аналогов нативных простагландиновых представителей существенно более простого строения.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертации опубликовано 25 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов докторских диссертаций, из них 24 статьи в журналах индексируемых в системах Web of Science и Scopus и тезисы 31 доклада на конференциях.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Монография

Гимазетдинов, А. Асимметрический синтез биоактивных циклопентаноидов: методологически новый подход на основе [2+2]-аддуктов дихлоркетена с циклопентадиеном и его производными / А.М. Гимазетдинов // Lap Lambert Academic Publishing GmbH&Co. KG Heirich-Bocking-Str. 6-8, 66121 Saarbrucken, Germany. – 2019. – С. 64.

Обзоры

1. **Gimazetdinov, A.** A New Approach to the Synthesis of Chiral Blocks for Cyclopentanoids / A.M. Gimazetdinov, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov // *Nat. Prod. Commun.* – 2013. – V. 8. – № 7. – P. 981-986.
2. Лоза, В. Кросс-сопряженные циклопентеноновые простагландины. Последние достижения / В.В. Лоза, **А.М. Гимазетдинов**, М.С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2018. – Т. 54. – Вып. 11. – С. 1575-1620

Статьи в рецензируемых журналах

1. **Gimazetdinov, A.** Simple synthetic protocol for the preparation of enantiomeric 3-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-2-ones / **А.М. Gimazetdinov**, N.S. Vostrikov, M.S. Miftakhov // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – V. 19. – № 9. – P. 1094-1099.
2. **Gimazetdinov, A.** Enantiomeric 4,4a,7,7a-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]pyran-3-ones / **А.М. Gimazetdinov**, T.V. Kolesnikova, M.S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2009. – V. 19. – № 5. – P. 275.
3. **Гимазетдинов, А.** Об особенностях катализируемых реакций гидратации 2-(дихлорметил)-N-[(1R)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов / **А.М. Гимазетдинов**, М.С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2009. – Т. 45. – Вып. 5. – С. 712-715.
4. **Gimazetdinov, A.** Synthesis of enantiomeric cyclosarcomycins / **А.М. Gimazetdinov**, T.V. Gimazetdinova, M.S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20. – № 1. – P. 15-16.
5. **Гимазетдинов, А.** Эпоксиды (5-{{(1-фенилэтил)амино}карбонил}циклопент-2-ен-1-ил)метилацетатов / **А.М. Гимазетдинов**, М.С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2010. – Т. 46. – Вып. 4. – С. 537-741.
6. **Гимазетдинов, А.** Метилловые эфиры саркомицина А и функционализированные циклопентановые блоки для брефельдина А / **А.М. Гимазетдинов**, Г.В. Ишмурзина, М.С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2012.- Т. 48. - Вып. 1. – С. 16-25.

7. **Gimazetdinov, A.** A simple and efficient synthesis of enantiomeric (3aRS,4RS,6aSR)-4-hydroxy-3,3a,4,6a-1H-cyclopenta[c]furan-1-ones / **A.M. Gimazetdinov, S.S. Gataullin, I.S. Bushmarinov, M.S. Miftakhov** // *Tetrahedron*. – 2012. – V.68. – P. 5754-5758.
8. **Gimazetdinov, A.** Synthesis of (+)-didesmethylmethylenomycin A methyl ester / **A.M. Gimazetdinov, S.S. Gataullin, M.S. Miftakhov** // *Tetrahedron*. – 2013. – V.69. – № 46. – P. 9540-9543.
9. **Gimazetdinov, A.** New α -methylene cyclopentenone block from Corey lactone diol / **A.M. Gimazetdinov, L.A. Khalfitdinova, M.S. Miftakhov** // *Mendeleev Commun.* – 2013. – V. 23. – № 6. – P. 321-322.
10. **Gimazetdinov, A.** Hydroxy-directed Prins cyclizations. Synthesis of the bowl-type chiral tricyclic cyclopentanoids, bicyclic pyranes and furanes / **A.M. Gimazetdinov, V.V. Loza, L.V. Spirikhin, A.Z. Al'mukhametov, M.S. Miftakhov** // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2015. – V. 26. – № 12-13. – P. 608-612.
11. **Гимазетдинов, А.** Синтез (-)-(3aR,4R,5S,6aS)-4-[(ацетокси)метил]-1-оксогексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-ил-ацетата / **А.М. Гимазетдинов, А.З. Альмухаметов, В.В. Лоза, М.С. Мифтахов** // *Журнал органической химии*. – 2016. – Т. 52. – Вып. 4. – С. 537-539.
12. **Гимазетдинов, А.** Новый хиральный блок для синтеза циклопентаноидов / **А.М. Гимазетдинов, А.З. Альмухаметов, В.В. Лоза, М.С. Мифтахов** // *Журнал органической химии*. – 2016. – Т. 52. – Вып. 5. – С. 685-690.
13. **Гимазетдинов, А.** Некоторые аспекты внутримолекулярной карбоциклизации метилового эфира (2E)-3-[(1S,2R,5R)-2-(трет-бутилдиметилсилилоксиметил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]проп-2-еновой кислоты и её производных / **А.М. Гимазетдинов, А.З. Альмухаметов, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов** // *Журнал органической химии*. – 2017. – Т. 53. – Вып. 6. – С. 821-829.
14. **Gimazetdinov, A.** Fluoride anion-induced intramolecular cyclopropanation of allylsilanes / **A.M. Gimazetdinov, A.Z. Al'mukhametov, L.V. Spirikhin, M.S. Miftakhov** // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – P. 3242-3245.

15. Al'mukhametov, A. Synthetically attractive chiral cyclopentenone building blocks conjugated with tetrahydro- and 2-oxotetrahydrofurans / A.Z. Al'mukhametov, **A.M. Gimazetdinov**, M.S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 52. – P. 362-363.
16. **Gimazetdinov, A.** Enantiopure vicinally trisubstituted all-cis-bis(hydroxymethyl)cyclopentenols and their derivatives / **A.M. Gimazetdinov**, A.Z. Al'mukhametov, V.V. Loza, L.V. Spirikhin, M.S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – P. 546-547.
17. Vostrikov, N. Simple antitumor model compounds for cross-conjugated cyclopentenone prostaglandins / N. 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 Commun.* – 2019. – V. 29. – P. 372-374
18. **Гимазетдинов, А.** Подходы к 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландину J2. Новый ключевой блок на основе (3aR,6R,6aS)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[c]фуран-1-она / **А.М. Гимазетдинов**, А.З. Альмухаметов, М.С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2019. – Т. 55. – №. 6. – С. 938-944.
19. Al'mukhametov, A. A convenient synthesis of enantiopure (4aS,7aR)-1,4,4a,7a-tetrahydrocyclopenta[c]pyran-3,7-dione / A.Z. Al'mukhametov, **A.M. Gimazetdinov**, M.S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2020. – V. 30. – P. 10-11. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.01.003
20. **Гимазетдинов, А.** Аспекты приложения (3aR,6R,6aS)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[c]фуран-1-она в подходах к биоактивным циклопентаноидам / **А.М. Гимазетдинов**, А.З. Альмухаметов, М.С. Мифтахов // *Известия УФИЦ РАН* — 2020. - № 1. – С. 14-17.
21. **Гимазетдинов, А.** Промотируемое DBU окисление кислородом воздуха циклопентанового аллилсилана с γ -формильной группой / **А.М. Гимазетдинов**, А.З. Альмухаметов, М.С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2020. – Т. 56. – №. 2. – С. 253-258.

22. **Gimazetdinov, A.** Formal synthesis of J-type prostaglandins based on enantiopure polyfunctional cyclopentenol derivative / **A.M. Gimazetdinov, A.Z. Al'mukhametov, V.V. Zagitov, M.S. Miftakhov** // *Mendeleev Commun.* – 2021. – V. 31. – № 2. – P. 239-241.
23. **Gimazetdinov, A.** Development of a new approach for synthesis of (+)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ methyl ester based on [2+2]-cycloadduct of 5-trimethylsilylcyclopentadiene and dichloroketene / **A.M. Gimazetdinov, A.Z. Al'mukhametov, M.S. Miftakhov** // *New J. Chem.* – 2022. – V. 46. – P. 6708-6714.

Статья в сборнике трудов

Гимазетдинов, А. Некоторые аспекты функционализации энантиомерных (+)- и (-)-3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов / **А.М. Гимазетдинов, Т.В. Колесникова, М.С. Мифтахов, Р.З. Биглова** // Сборник трудов VIII региональной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых по математике, физике и химии. – Уфа. – 2008. – Т. 1 «Математика. Химия». – С. 141-148.

Патент

Гимазетдинов, А. Способ получения (+)- и (-)-3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов / **А.М. Гимазетдинов, М.С. Мифтахов** // Патент на изобретение № 2381221 от 10 февраля 2010.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Гимазетдинова А. М. соответствует 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; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; 8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ; 10.

Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Диссертация «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» Гимазетдинова Айрата Маратовича рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, отрасль науки – Химические науки.

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 36 человек. Результаты голосования: «за» – 36 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 2 от 30 мая 2022 г.

Председатель объединенного научного семинара УФИХ УФИЦ РАН,

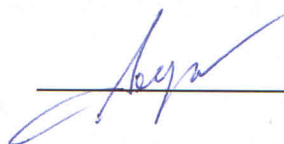
д.х.н., проф.,



Хурсан С.Л.

Секретарь объединенного научного семинара УФИХ УФИЦ РАН,

к.х.н.



Юсупова А.Р