

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 «11» *сентября* 2023 года по ознакомлению с диссертационной работой
Гимазетдинова Айрата Маратовича, представленной на соискание
ученой степени доктора химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия

Председатель комиссии – д-р хим. наук, проф. Халилов Леонард Мухибович.

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Ахметова Внира Рахимовна

д-р хим. наук, проф. Зорин Владимир Викторович

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.02, ознакомившись с диссертационной работой старшего научного сотрудника лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Гимазетдинова Айрата Маратовича на тему «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Моно- и полициклические производные циклопентана находят широкое применение в различных областях химической науки. При этом наиболее существенную роль они играют в органическом синтезе под общим названием – циклопентаноиды. Интерес к этим соединениям в первую очередь связан с их значительной биологической ролью. Так, среди их представителей встречаются соединения, проявляющие высокий

уровень фармакологической активности при терапии вирусных, инфекционных, воспалительных и раковых заболеваний. Кроме того, широко известен класс природных биорегуляторов – простагландины, биологическая роль которых в качестве внутриклеточных гормонов трудно переоценить. При этом, несмотря на широкое распространение, циклопентаноиды практически лишены природных источников, и только целенаправленный синтез этих соединений может удовлетворить всевозрастающую потребность. В связи с этим следует отметить важность получения оптически чистых соединений, что существенно затрудняет исследовательскую задачу при ее планировании и реализации.

На сегодняшний день известно достаточно большое число синтетических подходов к различным биоактивным циклопентаноидам, однако необходимость достижения требуемой стереохимии того или иного конечного продукта приводит к тому, что подавляющее большинство подходов практически не пересекаются и исходят из различных исходных соединений как циклического, так и линейного строения. Единственным исключением может послужить стратегия Э. Дж. Кори, предложенная и развитая им для синтеза простагландинов на основе [4+2]-аддуктов циклопентадиена и не теряющая своей актуальности в настоящее время. В тоже время, другой подход, основанный на трансформациях легкодоступных [2+2]-циклоаддуктов не получил широкого синтетического применения и по имеющимся литературным данным был использован в основном в синтезе интермедиатов для построения простагландинов по Кори. Несмотря на то, что формированию моноциклических циклопентаноидов из ациклических исходных соединений посвящено значительное число публикаций, тем не менее, в направленном синтезе наиболее хеморациональным представляется использование готовых циклопентанов, в частности 1,3-циклопентадиена, получаемого термическим расщеплением его дешевого и доступного димера. При этом в случае получения конкретных биоактивных субстанций важнейшей задачей, требующей обязательного решения, является получение энантиомерных чистых продуктов или их ключевых интермедиатов.

В подходах к получению моноциклических циклопентаноидов легкодоступные [2+2]-циклоаддукты 1,3-циклопентадиенов и дихлоркетена представляются удобными кандидатами как в плане достижения требуемой функционализации циклопентанового кольца, так и возможностью наведения хиральности. Представленный в работе оригинальный подход оптического расщепления трансформированных продуктов [2+2]-циклоаддуктов с выходом через функционализированные хиральные циклопентановые блоки к конкретным биоактивным циклопентаноидам, в особенности к кросс-

сопряженным циклопентенонам и простагландинам, является актуальным и составляет предмет настоящего исследования.

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

Автором диссертационной работы совместно с научным консультантом проводилось определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования. Личный вклад Гимазетдинова А. М. состоит в сборе и анализе литературных данных по теме исследования, синтезах всех соединений, расшифровке и интерпретации результатов физико-химических методов анализа и формулировании научных положений и выводов.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Положения и выводы сделаны на основе интерпретации собственных экспериментальных данных. Высокая достоверность полученных результатов подтверждается идентификацией исходных веществ и продуктов реакций всеми необходимыми и достаточными физико-химическими методами, в том числе ЯМР ^1H , ^{13}C , 2D (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), масс-, ИК-спектроскопией, поляризацией, измерением температур плавления, данными элементного и рентгеноструктурного анализа.

4. Научная новизна

Развито новое научное направление в области направленного синтеза циклопентаноидов, в рамках которого разработан эффективный подход к получению ряда новых и уже известных производных циклопентана, имеющих важное теоретическое и практическое значение, реакциями легкодоступных рацемических [2+2]-аддуктов циклопентадиенов с дихлоркетеном через ключевые энантиомерно чистые бициклические γ -лактоны.

Предложен эффективный и практичный способ оптического расщепления легкодоступных [2+2]-аддуктов циклопентадиена и дихлоркетена с использованием хирального (+)- α -метилбензиламина, который включает в себя хроматографическое разделение диастереомерных производных и итоговый выход к энантиомерным производным топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она.

Описан ряд стерео- и региоселективных способов оксигенирования двойной связи различных функционализированных циклопентенов с использованием реакций: Принса, эпоксидирования, бромгидроксилирования и гидроборирования-окисления.

Впервые обнаружены новые варианты регио- и стереоселективного образования соединений топологии бицикло[3.1.0]гекс-2-ена, представляющие собой внутримолекулярное циклопропанирование активированных производных циклопентена.

Предложен новый подход для стратегии формирования кросс-сопряженного циклопентенового ядра, характерного для ряда практически значимых циклопентаноидов, исходя из аллилсилановых циклопентенов. Так, в рамках предложенной стратегии представлен оригинальный синтез метилового эфира 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂, обладающего значительными противовоспалительной и противоопухолевой активностями и широко применяющегося в фармакологии и биомедицинских исследованиях. Кроме того, осуществлен ряд синтезов кросс-сопряженных циклопентенов и их аналогов более простого строения, которые по результатам первичного биологического скрининга показали высокую цитотоксичность по отношению к некоторым видам опухолевых клеток.

5. Практическая значимость

Особый интерес и практическую значимость представляют оригинальные способы получения ряда соединений, обладающих антибиотическими, противовоспалительными и антираковыми активностями: метилового эфира (-)-дидезметилметиленомидина А, саркомицина А, циклосаркомицина, гомоциклосаркомицина и их энантиомеров. Кроме того, предложены формальные синтезы веществ, имеющих важное практическое значение в медицине и биологии: брэфельдина А, преклавулона А, аналогов спинозина А, а также ряда изо- и нейространов. Также на основе энантиомерных 6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов разработана новая схема синтеза метилового эфира 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂ – важного звена клеточного метаболизма арахидоновой кислоты, ответственного за контроль над воспалительными и опухолевыми процессами. Существенные перспективы имеет также практическое использование представленных вариантов получения би- и трициклических производных циклопентана и циклопентена: топологии бицикло[3.1.0]гексана и бицикло[3.3.0]октана, а также тетрагидро- и 2-оксотетрагидрофурансодержащих циклопентаноидов.

6. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано **59** работ, из которых **26** статей (включая **2** обзора) в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в Web of Science и Scopus, **1** статья в сборнике научных трудов, **1** монография, тезисы **31** доклада на международных и российских научных конференциях, а также получен **1** патент РФ.

Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней, выполнены.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. **Gimazetdinov, A.** Simple synthetic protocol for the preparation of enantiomeric 3-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-2-ones / **A.M. Gimazetdinov**, N.S. Vostrikov, M.S. Miftakhov // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2008. – V. 19. – № 9. – P. 1094-1099.

2. **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.

3. **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.

4. **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.

5. **Gimazetdinov, A.** Development of a new approach for synthesis of (+)-15-deoxy- Δ 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.

7. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа соответствует отрасли науки «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 исследований;
3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;
7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»;
10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

8. Ценность научных работ соискателя

Полученные в диссертационной работе новые результаты соответствуют современным тенденциям развития органического синтеза. Раскрыты синтетические возможности [2+2]-аддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном в качестве матрицы для получения широкого круга хиральных синтонов для циклопентаноидов, а также аннелированных полициклических соединений.

Изучены окислительные превращения двойной связи моно- и бициклических производных циклопентанов: реакции эпоксилирования, бромгидроксилирования, Принса и гидроборирования-окисления.

Раскрыты возможности стерео- и региоселективного получения новых и известных циклопентан- и циклопентенсодержащих соединений: спиртов, кетонов, эпоксидов и разработан ряд полных и формальных синтезов соединений, обладающих противораковыми, антибиотическими или противовирусными свойствами: метилового эфира саркомицина А, циклосаркомицина, гомоциклосаркомицина, дидезметилметиленомидина А, брэфельдина А, преклавулона А и др.

Представлены новые варианты получения би- и трициклических производных циклопентана и циклопентена: топологии бицикло[3.1.0]гексана и бицикло[3.3.0]октана, а также тетрагидро- и 2-оксотетрагидрофурансодержащих циклопентаноидов, представляющих интерес в качестве хиральных матриц при разработке подходов к практически значимым моно- и полициклическим соединениям.

Предложена и осуществлена оригинальная стратегия синтеза соединений простагландинового ряда из хиральных γ -лактонов топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она на примере полного синтеза метилового эфира 15-дезоксиде $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂.

Практически значимым достижением диссертационной работы является разработка на основе циклопентановых аллилсиланов подхода общего характера к кросс-сопряженным циклопентенонам и их аналогам, представляющим интерес в качестве перспективных противовоспалительных и противоопухолевых средств.

9. Научная зрелость соискателя

Гимазетдинов Айрат Маратович в ходе выполнения диссертационной работы проявил себя ответственным и высококвалифицированным специалистом, способным самостоятельно разрабатывать новое научное направление, ставить задачи исследования и эффективно их решать. На всех этапах работы над диссертацией Гимазетдинов А.М. проявил высокий уровень теоретических знаний. Целеустремленность, упорство и способность решать поставленные задачи и анализировать полученную в ходе экспериментов информацию позволили ему выполнить большую, содержательную и сложную в методическом плане диссертационную работу. Гимазетдинов А.М. является компетентным специалистом, владеющим необходимыми навыками практической и научной деятельности, по своей квалификации заслуживающим степени доктора химических наук.

10. 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 работы по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 74.34%, включая корректное цитирование 8.93% и корректное самоцитирование 23.49% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация Гимазетдинова Айрата Маратовича «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3.Органическая химия, представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. 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. Текст диссертации, представленной в диссертационный совет 24.1.218.02, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации (www.ufaras.ru). Диссертация Гимазетдинова Айрата Маратовича «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» может быть принята диссертационным советом 24.1.218.02 к защите по научной специальности 1.4.3.Органическая химия.

Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:

Шкляева Юрия Владимировича – доктора химических наук, профессора, заведующего лабораторией синтеза активных реагентов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института технической химии Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (ИТХ ПФИЦ УрО РАН); 614013, г. Пермь, ул. Академика Королёва, д. 3; тел.: +7(342)237-82-89;

сайт: <http://itcras.ru>; e-mail: yushka49@mail.ru; директор ИТХ ПФИЦ УрО РАН: д-р тех. наук, профессор, чл.-корр. РАН Стрельников Владимир Николаевич;

Шульц Эльвиру Эдуардовну – доктора химических наук, профессора, заведующую лабораторией медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН); 630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Академика Лаврентьева, д. 9; тел.: +7 (383) 330-85-33; сайт: <http://web3.nioch.nsc.ru/>; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru; директор НИОХ СО РАН: д-р физ.-мат. наук, профессор Елена Григорьевна Багрянская;

Талипова Рифката Фаатовича - доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ); 450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32; тел.: +7 (347) 229-97-29; сайт: <https://uust.ru/>; e-mail: talipovrf@mail.ru; ректор УУНиТ: д-р хим. наук, профессор Захаров Вадим Петрович.

Рекомендовать ведущую организацию:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН); 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1; тел.: +7 (499) 135-92-02; сайт: <https://ineos.ac.ru/>; e-mail: larina@ineos.ac.ru; директор ИНЭОС РАН: д-р хим. наук, член-корр. РАН Трифонов Александр Анатольевич.

Председатель комиссии – д-р хим. наук, проф. Халилов Леонард Мухибович

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф., Зорин Владимир Викторович

д-р хим. наук, проф. Ахметова Внира Рахимовна

«11» 09 2023 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 Гимазетдинова Айрата Маратовича, выполненной на тему: «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» представленной на соискание ученой степени доктора наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Экспертная комиссия в составе д-р хим. наук, проф. Халилова Л. М., д-р хим. наук, проф., Зорина В. В, д-р хим. наук, проф. Ахметовой В. Р. 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 25.66% 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 25.66% допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Гимазетдинова Айрата Маратовича, выполненной на тему: «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия может считаться полностью оригинальной работой.

Приложение: Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации ««[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» представленной на соискание ученой степени доктора наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (система антиплагиат www.antiplagiat.ru).

Пояснения к автоматическому отчету:

