

УТВЕРЖДАЮ

И. о. директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, чл.-корр. РАН, д.х.н.
А. А. Трифонов

«16» января 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Гимазетдинова Айрата Маратовича

«[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов»,

представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Работа Айрата Маратовича выполнена в области классического органического синтеза. Эта область исследований является чрезвычайно трудозатратной и неблагодарной и в связи с этим все менее популярной. В результате все меньше молодых химиков выбирают карьеру синтетиков, и эта тенденция вызывает обоснованное беспокойство, так как без квалифицированных синтетических кадров невозможен поиск новых физиологически активных веществ и развитие современной фармацевтики. Поэтому появление цикла исследований, выполненных Гимазетдиновым в трудной области стереонаправленного органического синтеза и представленных в его докторской диссертации, является чрезвычайно отрядным и актуальным.

Выбор диссертантом объекта исследований безусловно обосновано. Химия циклопентаноидов является предметом неослабевающего интереса со стороны многих выдающихся химиков-органиков и исследовательских групп. Катализаторы на основе

простейшего из них – циклопентадиена до сих пор незаменимы во многих промышленных и лабораторных процессах. В структурах более сложных биологически важных органических соединений, таких как простагландины, циклопентановые антибиотики и карбануклеозиды, циклопентановое кольцо представляет собой критически значимый элемент структуры. Так, результаты исследований по решению проблем синтеза простагландинов представлены в трудах лауреатов Нобелевской премии Э.Дж. Кори и Р.Г. Граббса. Следует отметить, что наряду со значительными усилиями со стороны большого числа зарубежных ученых, такие научные работы, как диссертация Гимазетдинова Айрата Маратовича, касающиеся поиска удобных стерео- и региоселективных путей получения оптически чистых производных циклопентана, представляются весьма **актуальными и практически значимыми**.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в разработке нового универсального способа оптического расщепления легкодоступных рацемических [2+2]-аддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном. Суть предлагаемого подхода заключается в получении и разделении диастереомерных пар при помощи хиральных (+)- и (-)- α -метилбензиламинов. Простой и удобный способ позволяет осуществлять выход к синтетически привлекательным энантиомерно чистым бициклическим лактонам топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она. В ходе дальнейшего изучения химических свойств полученных хиральных соединений обнаружен и изучен ряд стерео- и региоселективных способов введения гидроксильной группы по месту двойной связи циклопентенового фрагмента. Впервые изучены стереохимические особенности протекания реакции Принса ряда циклопентенсодержащих моно- и бициклических соединений при катализе минеральной кислотой. Также обнаружены новые варианты регио- и стереоселективного образования соединений топологии бицикло[3.1.0]гекс-2-ена. Особо можно выделить разработку новой стратегии получения кросс-сопряженных циклопентенонов на основе энантиомерных 6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов.

Теоретическая значимость обоснована тем, что предложены оригинальные и эффективные пути получения новых и уже известных циклопентаноидов, представляющих синтетический интерес. Обнаружены новые варианты внутримолекулярного циклопропанирования циклопентеновых аллилсиланов с получением соединений топологии бицикло[3.1.0]гекс-2-ена. Впервые синтезирован ряд новых ди- и трициклических хиральных тетрагидро- и 2-оксотетрагидрофурансодержащих циклопентаноидов, представляющих интерес в химии

антибиотиков и поликетидов ацетогениновой серии. Разработана и осуществлена новая схема полного асимметрического синтеза метилового эфира (-)-дидезметилметиленомидина А, как фармакологически перспективного аналога антибиотика метиленомидина А.

Практическая ценность диссертационной работы заключена в оригинальных полных и формальных синтезах ряда соединений, обладающих антибиотическими, противовоспалительными и антираковыми активностями: саркомицина А и его аналогов, брефельдина А, преклавулона А, аналогов спинозина А, а также ряда изо- и нейространов. Важным достижением является представленная оригинальная схема синтеза метилового эфира 15-дезоксид^{12,14}-простагландина J₂ и его энантиомера, имеющих важное практическое значение в фармакологии и биомедицинской химии. На основе разработанной стратегии полученный целый ряд кросс-сопряженных циклопентенонов и их биоизостеров, представляющих интерес в качестве противораковых соединений. При этом автор сознательно выбирает методики, не содержащие дорогие и труднодоступные реагенты и катализаторы. По моему мнению любую из представленных процедур можно воспроизвести в любой лаборатории мира и масштабировать до промышленных масштабов.

Диссертация Гимазетдинова А.М. написана в классическом стиле, изложена на 405 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и списка цитируемой литературы (334 наименований). Диссертация содержит 142 схемы, 3 таблицы, 10 рисунков.

Литературный обзор на тему “Бициклические лактоны – универсальные предшественники простагландинов” закономерно предваряет само диссертационное исследование. Обзор достаточно подробно отражает хронологию и логику формирования текущего состояния направленного синтеза простаноидов в плане получения и превращений бициклических γ - и δ -лактонов (включая γ -лактоны Кори, Грико и γ -лактондиола Кори), как ключевых предшественников. Автором подчеркивается важность синтетических подходов с использованием указанных лактонов, а также отмечается необходимость получения энантиомерно чистых интермедиатов. Строгая логика представленного материала свидетельствует об умении диссертанта грамотно анализировать и обобщать данные, представленные в оригинальных литературных источниках.

Основное содержание диссертации изложено во второй главе «Обсуждение результатов», которая состоит из нескольких органично взаимосвязанных подразделов и полностью отражает ход проделанной работы и выводы по диссертации.

Первый подраздел представляет реализацию важнейшей задачи диссертационного исследования, связанной с разработкой оригинального способа оптического расщепления [2+2]-аддуктов циклопентадиена с дихлоркетеном и дальнейшее обобщение полученных результатов путем распространения на другие производные: триметилсилилциклопентадиен и диметилфульвен. В основе подхода склонность высоконапряженного, гем-дихлор-активированного циклобутанонового фрагмента, содержащегося в структуре [2+2]-циклоаддуктов, к дециклизации под действием легкодоступных хиральных вспомогательных нуклеофилов – (+)- и (-)-альфа-метилбензиламинов. Удачное решение стадий оптического расщепления с получением легкоразделимых на SiO_2 диастереомерных бициклических лактам-аминалей, образующихся после гидролиза *гем*-дихлорметильной группы, восстановления аминалей до амидоспирта и удаления хирального вспомогательного агента позволили осуществить выход к соответствующим энантиомерно чистым бициклическим γ -лактонам: 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онам.

Во втором разделе изучены возможности дальнейшего использования полученных энантиомерных синтетических блоков из циклопентадиена и его триметилсилильного производного в направленном синтезе практически значимых циклопентаноидов. Особое внимание уделено поиску стерео- и региоселективных способов функционализации, а также изучению связи строения субстратов со стереохимией протекающих химических превращений. Представленные превращения в основном касаются различных реакций окислительной функционализации двойной связи и раскрытия лактонного цикла. Так, рассмотрены процессы по Принсу, бромгидроксилирования, гидроборирования-окисления, эпоксилирования, циклораскрытия метанольным хлороводородом и цианид-анионом. В ходе работы на этом этапе получен целый ряд интересных и не совсем ожидаемых результатов, имеющих важное теоретическое и практическое значение. Так, получены хиральные метиловые эфиры саркомицина А и их аналоги, дездезметильный аналог метиленомицина А, а также большое число новых и уже известных предшественников практически значимых циклопентаноидов: брефельдина А, аналогов спинозина А, изо- и нейростанов.

Третий подраздел является закономерным продолжением двух предыдущих. Здесь автор предлагает оригинальное решение достаточно амбициозной задачи по разработке

оригинальной схемы полного синтеза метилового эфира 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂, в ходе которого также были выявлены новые закономерности и открыты химические превращения, представляющие самостоятельный синтетический интерес. Кроме того реализация схемы полного синтеза привела в создании оригинальной стратегии получения кросс-сопряженных циклопентенонов более простого строения, представляющих важное значение для разработки новых лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний.

В третьей главе (экспериментальная часть) приведены методики синтеза, физико-химические константы и спектральные характеристики новых соединений. Следует отметить, что для доказательства структуры полученных соединений проведено трудоемкое комплексное исследование с использованием различных методов спектроскопии ЯМР (¹H и ¹³C- ЯМР, корреляционные спектры), а также рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии.

Выводы сделанные автором, четко сформулированы и полностью соответствуют задачам диссертационной работы, которая представляет собой законченное экспериментальное исследование.

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. Представленные в работе статьи соискателя полностью отражают содержание диссертации.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты можно рекомендовать к использованию в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова (Москва), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), Северо-Кавказском федеральном университете (Ставрополь).

Замечания по диссертационной работе

По работе имеются мелкие замечания, относящиеся к её оформлению.

1. В работе встречаются опечатки, однако их количество невелико.
2. Не для всех полученных известных соединений проведено сравнение полученных и описанных ранее величин угла оптического вращения. Также для особенно «знаковых» соединений в схемах возможно следовало бы привести данные значения.
3. Отсутствует единообразие в обозначении триметилсилильной группы в схемах. Так можно встретить обозначения и «TMS», и «Me₃Si».
4. Нумерация соединений в реферате и диссертации различается, что делает затрудненным освоение материала диссертации.
5. Остается неясным, чем может быть объяснена стереоспецифичность образования бициклических циклопропанов на схемах 2.51 и 2.56.

Заключение

Диссертация Гимазетдинова Айрата Маратовича «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (области исследований: выделение и очистка новых соединений, открытие новых реакций органических соединений и методов их исследований, развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, выявление закономерностей типа «структура – свойство» и исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений) и представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как **научное достижение в области синтетической органической химии.**

Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Гимазетдинов Айрат Маратович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на заседании научного семинара лаборатории Асимметрического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова

Российской академии наук (протокол № 189 от 10 января 2024 г.), присутствовали 12 чел. категории «научный персонал».

Белоконь Юрий Николаевич,
доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (02.00.03 – Органическая химия), лаборатории Асимметрического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук («ИНЭОС РАН»).

E-mail: yubel@ineos.ac.ru

Тел.: +7 (499) 135-63-56

Я, Белоконь Юрий Николаевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

«16 января 2024 г.»

Ю.Н. Белоконь

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

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

Телефон: +7(499)135-61-66

Адрес электронной почты: larina@ineos.ac.ru

Веб-сайт: <https://ineos.ac.ru/>

Подпись профессора Ю.Н. Белоконоя заверяю.

Учёный секретарь «ИНЭОС РАН», к.х.н.

«16 января 2024 г.»



Е.Н. Гулакова