

## Отзыв

официального оппонента заведующего лабораторией синтеза активных реагентов «Института технической химии» УрО РАН Шкляева Юрия Владимировича на диссертацию Айрата Маратовича Гимазетдинова на тему «[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.

Диссертационная работа А.М.Гимазетдинова посвящена разработке нового способа оптического расщепления легкодоступных [2+2]-циклоаддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном, получению оптически чистых  $\gamma$ -лактонов и изучению их химических свойств. Учитывая, что природные и синтетические моноциклические циклопентаноиды, такие как простагландины, карбонуклеозиды и т.п. проявляют разнообразную биологическую активность и используются в практической медицине, а также растущую потребность в новых лекарственных препаратах, тему диссертации следует признать **актуальной**.

Диссертационная работа А.М.Гимазетдинова построена по традиционной схеме и включает введение, литературный обзор, посвящённый рассмотрению бициклических лактонов как универсальных предшественников простагландинов (**глава 1**), обсуждения результатов (**глава 2**), экспериментальную часть (**глава 3**), заключение, выводы, список использованных сокращений и список литературы. Диссертация изложена на 405 страницах печатного текста, содержит 142 схемы, 10 рисунков и 3 таблицы. Существенных замечаний по структуре диссертации у меня нет.

Во **введении** автор обосновывает актуальность, степень разработанности темы исследования, цель и задачи работы, приводит данные

о научной новизне, теоретической и практической значимости, а также о методологии и методах исследования и положениях, выносимых на защиту.

**Литературный обзор (глава 1)** включает в себя рассмотрение получения бициклических производных  $\gamma$ -лактонов как ключевых интермедиатов в синтезе простагландинов, использование ферментных систем для получения энантиомерно чистых форм ключевых  $\delta$ - и  $\gamma$ -лактонов как ключевых интермедиатов в синтезе простагландинов, применение  $\delta$ -лактонов в синтезах галогенпростагландинов, получение  $\gamma$ -лактона Кори и одноименной подход к простагландинов.

Существенных замечаний к литературному обзору у меня не имеется.

**Вторая глава** посвящена основному содержанию работы.

А.М.Гимазетдинов разработал оригинальный метод оптического расщепления [2+2]-аддуктов циклопенттадиена с дихлоркетеном. Первоначально были получены продукты раскрытия циклобутанового кольца хиральными  $\alpha$ -метилбензиламинами с образованием соответствующих амидов, которые, впрочем, плохо разделялись. Каталитическим удалением дихлорметильной группы диссертанту удалось получить соответствующие лактам-аминалы и разделить их колоночной хроматографией. Отработка стадии гидролиза лактам-аминалей позволила провести оптимизацию процесса. Дальнейшее снятие вспомогательного хирального агента происходило под действием борогидрида натрия и серной кислоты, что позволило получить необходимые исходные вещества в энантиомерно чистом виде. Полученные результаты были использованы диссертантом для синтеза энантиомерно чистых триметилсилил- и метилиденбициклофуранонов.

Поскольку получение энантиомерных лактонов было хорошо отработано, автором были проведены исследования как функционализации

двойной связи, так и вариантов раскрытия лактонного кольца. Так, раскрытие кольца лактона цианидом натрия в ДМСО при 180°C позволило получить  $\omega$ -цианокислоты при соотношении эпимеров 9:1. Интересно, что дальнейшие превращения смесей позволили получить энантиомерно чистые  $\delta$ -лактоны и дать объяснение наблюдаемым результатам.

При изучении окислительных трансформаций двойной связи в циклопентановом кольце А.М.Гимазетдиновым установлено, что положительные результаты достигаются только при использовании ацетатов моноциклических амидоспиртов. Несмотря на то, что смеси эндо- и экзо-продуктов образуются примерно в равном количестве, они легко разделяются при хроматографировании, что объясняется усилением стерического отталкивания в исходном соединении. Дальнейшее гидроборирование позволило автору легко перейти к саркомицину А. Изучение реакций бромгидроксилирования показало, что свободный спирт регио- и стереоселективно даёт производные, пригодные как для синтеза саркомицина А, так и для получения предшественников брефельдина А.

Интересные результаты получены автором при изучении реакции Принса с бициклическими лактонами. Автору удалось получить ряд лактонов, стерео- и региоизомерных лактону Кори, что, в частности, открывает путь к синтезу энтекавира. Весьма интересный результат получен А.М.Гимазетдиновым при проведении реакции Принса с амидоспиртами и их предшественниками - бициклическими лактам-аминалами, что позволило получить два соединения различной природы – аннелированный бициклотетрагидрофуран и каркасное производное 3-оксабициклопента [3.2.1]октана.

Следующим этапом работы явилось изучение поведения бициклических аллилсиланов как в условиях кислотного расщепления, так и окислительных трансформаций двойной связи в них. Диссертантом установлено, что кислотное расщепление указанных соединений приводит к

получению региоизомера лактона Греко. Восстановительные реакции аллилсиланов приводят к получению диолов в случае  $\text{LiAlH}_4$  или лактолов при использовании диизобутилалюминий гидрида, причём на основании проведённых исследований полученные диолы были выбраны в качестве ключевых синтетических блоков для дальнейших трансформаций.

А.М.Гимазетдиновым разработано одноуглеродное удлинение  $\alpha$ -ненасыщенной цепи простагландинов путём взаимодействия соответствующего альдегида с реактивом Виттига и последующем образованием Me-эфира кислоты, превращением его в альдегид (+1C) и стандартным олефинированием.

Применение после эпоксицирования для региоселективного выделения необходимых аллиловых спиртов *p*-толуолсульфоната пиридина позволило диссертанту осуществить переход к целевому продукту – дидезметильному аналогу антибиотика метиленомицина А.

На основе проведённых экспериментов А.М.Гимазетдиновым был предпринят синтез 15-дезоксидельта<sup>12,14</sup>-простагландина J<sub>2</sub> как перспективного соединения для фармакологии и биомедицины. Стремясь максимально сократить количество стадий и добиться максимальной селективности, автор подверг анализу варианты полного синтеза целевой молекулы.

В первую очередь было исследовано стереоспецифическое эпоксицирование бициклического лактона, причём автор на основании эксперимента относит стадию эпоксицирования на более поздний участок работы. Собственно для проведения синтеза были исследованы лактольный и диольный варианты функционализации лактонного кольца, его восстановительные трансформации, включая лактольный и диольный подходы, выбор защитной группы для аллильного гидроксила. Использование реакции Виттига и миграции силильной группы автору удалось получить ключевой продукт – метиловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-4-[(трет.бутилдиметилсилил)окси]-5-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ил]гепт

-5-еновой кислоты и от него сравнительно просто перейти к целевому метиловому эфиру 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J<sub>2</sub>.

Кроме того, А.М.Гимазетдиновым при использовании лактондиола Кори проведён синтез ряда биоизостерных кросс-сопряжённых экзометиленциклопентенонов и (в первом приближении) изучена их цитотоксическая активность и сделаны некоторые выводы о связи «структура – активность».

**Выводы** соответствуют проделанной работе.

**Экспериментальная часть** позволяет воспроизвести полученные результаты.

**Список литературы** содержит ссылки на 334 источника, преимущественно за последние годы.

**Автореферат** адекватен содержанию диссертации.

Работа написана хорошим литературным языком и аккуратно оформлена.

Для установления строения синтезированных соединений автором использован набор современных методов физико-химического анализа, результаты и их интерпретация сомнения не вызывают. Также не вызывают сомнения обоснованность и достоверность научной новизны и научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Вместе с тем по работе имеются некоторые замечания.

В работе встречаются опечатки, но их количество невелико и в основном относится к полиграфическому браку в автореферате. Нумерация соединений в тексте диссертации и автореферате не совпадает, что затрудняет чтение работы.

В схеме 29 автореферата возникает аббревиатура TMS, не описанная в Списке сокращений, тогда как в тексте работы – Me<sub>3</sub>Si.

Не вполне понятно упоминание антиракового и антибиотического действия гомоаналога циклосаркомицина **145b** – к какому соединению

относится активность? Из приведённых ссылок это не ясно.

Не совпадают названия разделов в тексте диссертации и автореферате.

Указанные недостатки не снижают общей высокой оценки проделанной работы.

Диссертационная работа А.М.Гимазетдинова является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития химии хиральных циклопентаноидов, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку. Кроме того, решения, предложенные автором диссертации, аргументированы и оценены в сравнении с другими известными решениями.

По теме диссертации опубликовано 27 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, одна монография и 1 патент РФ.

В целом диссертационная работа Айрата Маратовича Гимазетдинова «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, а также по числу и качеству опубликованных работ полностью соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, отрасли химических наук и требованиям «Положения о порядке присуждений ученых степеней...» (утв. ПП РФ от 24.09.2013 № 842), а её автор – Айрат Маратович Гимазетдинов – заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв подготовлен официальным оппонентом - заведующим лабораторией синтеза активных реагентов «Института технической химии УрО РАН» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр



Уральского отделения Российской академии наук доктором химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессором Шкляевым Юрием Владимировичем.

[yushka49@mail.ru](mailto:yushka49@mail.ru), тел. (342) 237 82 89.

Доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия),

профессор



Шкляев Юрий Владимирович

Подпись д.х.н., профессора Ю.В. Шкляева удостоверяю.

Учёный секретарь ИТХ УрО РАН, к.т.н.



Чернова Галина Викторовна

«11» января 2024 г.

614013, Пермь, ул. Академика Королёва, 3

Телефон: (342) 237-82-72

Факс: (342) 237-82-62. Электронная почта: [info@itch.perm.ru](mailto:info@itch.perm.ru)