

ОТЗЫВ

официального оппонента Шульц Эльвиры Эдуардовны
на диссертационную работу Гимазетдинова Айрата Маратовича
«[2+2]-АДДУКТЫ ЦИКЛОПЕНТАДИЕНОВ И ДИХЛОРЕТЕНА В СИНТЕЗАХ
ХИРАЛЬНЫХ ЦИКЛОПЕНТАНОИДОВ»,

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия

Актуальность исследования

Биоактивные соединения, содержащие циклопентановые и циклопентеновые кольца широко распространены в природе. Особого внимания заслуживают циклопентаноиды моноциклического строения (простагландины, карбануклеозиды, циклопентеновые антибиотики), а также бициклические и трициклические соединения (спинозины, брефелдин А, хитахимицин и др.). Среди простагландинов привлекают внимание кросс-сопряженные циклопентеновые простагландины (сyPG), структурной особенностью которых является наличие в боковой цепи системы двойных связей, сопряженной с карбонильной группой в положении С-11. Благодаря ценным биологическим свойствам указанных соединений и их широкому применению в фармакологии и биомедицинских исследованиях, значительное внимание уделяется разработке эффективных схем их полного синтеза. При этом, особая роль в современной органической химии отводится выбору и получению высокореакционноспособных энантиомерно чистых ключевых интермедиатов. В этом направлении, легкодоступные [2+2]-циклоаддукты 1,3-циклопентадиенов с дихлоркетеном, представляются удобными синтонами в плане достижения необходимой функционализации циклопентанового кольца. Представленные в работе подходы к синтезу биологически важных циклопентеноидов и их аналогов, основанные на методологически новом подходе оптического расщепления трансформированных [2+2]-циклоаддуктов циклопентадиенов с дихлоркетеном с получением хиральных блоков и созданием рациональных методов их функционализации, несомненно, может быть отнесена к **современным и актуальным**.

Работа А.М. Гимазетдинова выполнялась в соответствии с планами НИР Уфимского института химии УФИЦ РАН, Программы Президиума РАН, при поддержке ФЦП (госконтракт №14.N08.12.0013) (2013-15 г.), грантов РФФИ и стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам (2015-17 г.). Это подчеркивает актуальность проведенного исследования.

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов работы, экспериментальной части, выводов и списка

цитируемой литературы. Текст работы изложен на 405 страницах и включает 142 схемы, 3 таблицы и 10 рисунков. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 334 работы. Литературный обзор на тему “Бициклические лактоны – универсальные предшественники простагландинов” (54 стр.) хорошо предваряет само диссертационное исследование. Обзор полезен в плане оценки классических и новых методов получения и превращений бициклических γ - и δ -лактонов (включая γ -лактоны Кори, Грико и γ -лактондиола Кори) и анализа методов получения ключевых предшественников в направленном синтезе простаноидов. Автором подчеркивается важность синтетических подходов с использованием указанных лактонов, а также отмечается необходимость получения энантиомерно чистых интермедиатов, которое в большинстве случаев осуществляется путем использования мутантных культур ферментов или труднодоступных каталитических систем. Обзор изложен грамотно, четко и ясно с привлечением 162 литературных источников, из которых более 50 работ опубликовано за последние 10 лет.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов» (138 стр.). Диссертационное исследование Гимазетдинова А.М. выполнялось по трем органично взаимосвязанным направлениям. (1) Работа была начата с исследования возможности использования [2+2]-аддуктов циклопентадиенов с дихлоркетеном в синтезе энантиомерно чистых бициклических γ -лактонов топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она. (2) Исследование возможности функционализации энантиомерно чистых бициклических лактонов и их диастереомерных предшественников. (3) Полученные знания легли в основу 3-его направления исследований: энантиомерные (+)- и (-)-6-триметилсилил-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-оны в синтезе производных бицикло[3.1.0]гексана и кросс-сопряженных циклопентенонов.

Первый раздел представляет реализацию первой задачи диссертационного исследования, связанной с разработкой оригинального метода оптического расщепления [2+2]-аддуктов циклопентадиена с дихлоркетеном, и основан на способности высоконапряженного, гем-дихлор-активированного циклобутанового фрагмента, содержащегося в структуре [2+2]-циклоаддуктов, к дециклизации с разрывом связи C(O)—CCl₂ под действием легкодоступных хиральных вспомогательных агентов – (+)- и (-)-альфа-метилбензиламинов. Удачное решение стадий оптического расщепления с получением легкоразделимых на SiO₂ 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 - перспективным малоизученным блокам для биоактивных циклопентаноидов.

Очевидным являлось рассмотрение общности данного подхода в приложении к [2+2]-циклоаддуктам 5-триметилсилилциклопентадиена, а также диметилфульвена с дихлоркетеном, что также увенчалось успехом.

Следующим этапом (второй раздел) стало изучение возможностей дальнейшего использования полученных энантиомерных синтетических блоков из циклопентадиена и его триметилсилильного производного в направленном синтезе практически значимых циклопентаноидов. При этом принимались во внимание существенные различия самих циклопентеновых остовов ключевых лактонов, что определенно должно было оказывать значительное влияние, как на реакционную способность функциональных групп, так и на стереохимию рассматриваемых процессов.

При рассмотрении возможности функционализации энантиомерных бициклических лактонов внимание уделялось реакциям окислительной функционализации двойной связи и раскрытия лактонного цикла. В результате изучения реакции циклораскрытия лактонов цианид-анионом была успешно осуществлена гомологизация исходных гамма-лактонов в соответствующие (+) и (-)-дельта-лактоны. Известный (+)-лактон использовался ранее в синтезе ряда практически значимых циклопентаноидов. Реакции гидроборирования-окисления диастереомерных моноциклических амидоспиртов и последующий кислотный гидролиз селективно приводили к соответствующим гидроксилактонам. Возможности синтетических применений этих соединений были показаны их превращениями в известные предшественники саркомицина А. Интересные результаты были получены при изучении превращений амидоспиртов и бициклических лактам-аминалей. Реакция Принса последних в муравьиной кислоте приводила к смеси диастереоизомерных пар *цис,цис*-сочлененных трициклических аминалей. Диссертантом предложено разумное объяснение стерического контроля превращений, включающего образование связанного с аминальным центром оксокарбениевого интермедиата. В этом разделе также показана эффективность использования диастереомерных предшественников самих лактонов в направленном синтезе циклопентаноидов. Чего стоит эффективная четырехстадийная схема получения брутто-изомера лактондиола Кори.

Опыты по эпоксидированию моно- и бициклических триметилсилильных производных подтвердили их высокий синтетический потенциал для получения циклопентенолов и циклопентенонов. Следует отметить эффективную методику синтеза метилового эфира циклопентенонового антибиотика (+)-дидезметилметиленомидина А на основе моноциклического продукта кислотного расщепления лактонного цикла.

Внимания заслуживает реализованная схема синтеза ключевого альдегида **83b** и успешные варианты его олефинирования, а также новый вариант построения функционализированных бицикло[3.1.0]гекс-2-енов. Ключевым моментом последнего типа превращений являлось стерео- и региоселективное внутримолекулярное циклопропанирование аллилсилана электронно-дефицитным ненасыщенным γ -углеродным атомом под действием фторид-аниона. Этот результат является перспективной синтетической находкой и заслуживает дальнейшего более масштабного изучения. Следующий, логически выверенный шаг, представляло изучение эпоксициклирования *энт*-6-(триметилсилил)тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуранона и моноциклических гидроксизамещенных циклопентеновых аллилсиланов. Оба варианта эпоксициклирования – с помощью *m*-хлорнадбензойной кислоты и генерируемого *in situ* диметилдиоксирана, позволили получить ряд ценных синтонов, а также необходимых данных, обуславливающих выбор реагента при последующих превращениях.

Полученные экспериментальные данные, касающиеся химических свойств 6-(триметилсилил)-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуранона, позволили адиссертанту перейти к реализации схемы полного синтеза метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J_2 . На этом пути автора ожидало несколько интересных сюрпризов и замечательных синтетических находок, в том числе, например, 1,5-миграция силильной защитной группы ко вторичному гидроксилу в тризамещенных *цис*-4-R-5-CH₂OTBS-циклопент-2-ен-1-онах в основных средах. Обсуждение выполненного Гимазетдиновым А.М. экспериментального исследования читается с большим интересом еще и потому, что найденные нетривиальные превращения автор старается не оставить без внимания, а обсудить и подтвердить, иногда очень интересные маршруты протекания превращений, предложить механизмы протекания реакций, с привлечением дополнительных экспериментов (например, синтез ряда аллилсиланов для изучения внутримолекулярного циклопропанирования) и обсуждением литературных данных. Это характеризует его как хорошо подготовленного химика-синтетика, способного решать сложные синтетические задачи. Последнее подтверждается тем, что автором в результате тщательного и аккуратно выверенного подхода, была реализована оригинальная схема полного синтеза метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J_2 . Примечательно, что этот синтез был осуществлен в энантиомерном варианте, общее количество стадий (в расчете на исходный циклопентадиен) составило 21, при выходе около 4%, в расчете на обе энантиомерные формы. В этом синтетическом подходе привлекают внимание такие синтетические находки, как тандемное превращение: реакция Виттига/миграция силильной группы – которое обеспечило эффективность ключевой стадии синтеза.

Автором также были изучены возможности получения более простых представителей кросс-сопряженных циклопентенонов. Примечательно, что в диссертации также рассмотрен и реализован альтернативный вариант построения экзометилиденовой группы кросс-сопряженных циклопентенонов, содержащих верхнюю боковую цепь. Не менее впечатляющим выглядит предложенный вариант эффективного трансформирования лактондиола Кори в метил 2-[(S)-5-метил-4-оксоциклопент-2-енил]ацетат его рацемат и их сульфиды и сульфоны. Интересно получение амидных производных циклопентенонов.

Практическая ценность проведённого исследования связана с разработкой удобных методов синтеза большого ряда хиральных аналогов природных соединений – функционализированных лактонов и циклопентенонов. Полученный в работе массив новых хиральных соединений, представляет интерес в качестве оригинальных синтонов при создании новых биологически значимых молекул. Получены данные о цитотоксичности ряда синтезированных соединений, позволивших сделать определенные выводы по взаимосвязи структура-активность.

Можно отметить хорошо сформулированные (лаконичные и ёмкие) выводы по работе.

Полученные в ходе исследований результаты и выводы являются в полной мере обоснованными и подтверждены данными с использованием современных инструментальных физических методов исследования структуры и установления строения соединений (ЯМР ^1H и ^{13}C , корреляционные спектры, РСА), что обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов.

Представленная А.М. Гимазетдиновым работа является завершённым исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень.

Поводов для принципиальной критики работа Гимазетдинова А.М. не вызывает. Вместе с тем, по содержанию диссертации и автореферата возникли следующие замечания и пожелания:

1. Как в диссертации, так и в автореферате встречаются ошибки в номерах соединений. Стр. 88, схема 2.14, соединения (-)-4 и (+)-4 на стр. 89 (по описанию схемы) названы (-)-1 и (+)-1. Стр. 18 – автореферата глава 2.3: лактоны 3 (строка 2 и строка 12 2-ого абзаца, а также изображение на схеме 14), называются лактоном 2.

2. Небольшая путаница в ссылках на литературные источники. Стр. 104 ссылка [64] указана ошибочно, очевидно, должна быть ссылка [224]. Литературные ссылки в диссертации должны быть приведены в порядке возрастания. На стр. 152 после ссылки [298] появляется ссылка с номером [310].

3. Чтение реферата затрудняет отсутствие подписей к схемам.

4. Редакторские и стилистические: «реакции циклизации по Принсу в классическом и

улучшенных вариантах» (стр. 106); «Енолэфир 97b, согласно выбранной стратегии, представлял собой латентного гомолога альдегида 83b» (стр.132; «в порядке возрастания приоритетности изучения» стр. 169 диссертации и 32 – автореферата.

Указанные замечания не являются принципиальными, не умаляют значения проделанной Гимазетдиновым А.М. работы и носят редакционный характер.

Высокий научный уровень и новизна исследования подтверждены публикациями 26 научных статей и двух обзоров в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, включенных в базы данных Web of Science и Scopus. Получен один патент РФ. Результаты исследования хорошо представлены в материалах Всероссийских и международных конференций.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертационного исследования. Представленная работа Гимазетдинова А.М. соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

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), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Северо-Кавказском федеральном университете (Ставрополь) и в других организациях науки и высшего образования.

На основе проведенного анализа можно констатировать, что диссертационная работа Гимазетдинова А.М. «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, а совокупность ее результатов как **крупное научное достижение в области синтетической органической химии.**

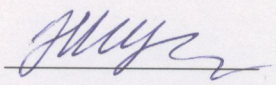
Заключение.

Диссертация Гимазетдинова Айрата Маратовича «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» представляет собой завершенную

научно-квалификационную работу, в которой содержатся решение проблемы создания оригинальных подходов к хиральным циклопентаноидам на основе циклопентадиена или 5-(триметилсилил)циклопентадиена. Работа вносит **существенный вклад в решение проблемы создания и развития синтетических методов в области органической химии**, а именно методов синтеза хиральных циклопентаноидов, а также успешно осуществленных полных синтезов ряда биоактивных соединений и аналогов: простаноидов (полный синтез метилового эфира 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂), кросс-сопряженных циклопентенонов, циклосаркомицина, метилового эфира саркомицина А, метилового эфира дидезметилметиленомицина А, брефельдина А, преклавулона А. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Гимазетдинов Айрат Маратович – заслуживает присуждения ему учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Шульц Эльвира Эдуардовна


« 10 » января 2024 г.

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия),

профессор (02.00.03 – Органическая химия), заведующая Лабораторией медицинской химии

E-mail: schultz@nioch.nsc.ru, тел. +7 (960) 787-5962.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

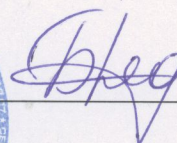
Адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru; тел.: +7 (383) 330-97-52. Сайт: www.nioch.nsc.ru

Подпись д.х.н., профессора Э.Э. Шульц, заверяю

Учёный секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.





Р.А.Бредихин

« 10 » января 2024 г.