

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Гимазетдинова Айрата Маратовича «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов
и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов»,
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 1.4.3 - Органическая химия

1. Актуальность темы диссертации

Низкомолекулярные биорегуляторы играют важную роль в гомеостазе как одноклеточных, так и многоклеточных организмов. Среди них по широте спектра биологического действия особое место занимают простаноиды, включающие простагландины, простациклины и тромбоксаны. Это вызывает постоянный интерес специалистов в области медицинской химии, молекулярной биологии и практикующих врачей. На слуху такие препараты как Мизопростол, Вазапран и др. При этом следует отметить, что простаноиды не накапливаются в организме в каких-либо заметных количествах, что делает практически невозможной их природную доступность. Это одни из немногих биомолекул, которые могут быть получены практически только тонким органическим синтезом. Коллеги блестяще справились с поставленной задачей ещё в прошлом веке синтезировав простагландины $PGF_{2\alpha}$ и PGE_2 (Кори, 1970). Значительный вклад в синтез простаноидов вносят и башкирские химики, начавшие работу в этом направлении по инициативе и под руководством академика Толстикова Г.А. В настоящее время исследования в этой области успешно продолжаются под руководством профессора Мифтахова М.С., о чем свидетельствует, в частности, представленная работа.

Естественно, за прошедшие полвека химики-синтетики проработали различные пути синтеза простаноидов. Однако многостадийный синтез остается одним из сложнейших видов человеческой деятельности, требующей большое количество ментальной и физической энергии. Поэтому интенсивность исследований по повышению доступности простаноидов не затухает, а только повышается. Известно, что они, как и другие биомолекулы, активны только в виде определенных оптических изомеров. Поэтому остро стоит задача энантиоселективного синтеза. С этой точки зрения диссертационная работа Гимазетдинова А.М., посвященная разработке новых эффективных способов оптического расщепления рацематов в синтезе простаноидов, является актуальной и своевременной.

2. Структура и содержание диссертации, публикации

Диссертационная работа изложена на 405 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка цитируемой литературы и списка сокращений. Приведено 334 ссылки на научную литературу, 142 схемы, 10 рисунков и 3 таблицы.

Цели и задачи работы логично сформулированы, их выбор основан на литературном обзоре.

Диссертационная работа построена традиционным образом. Литературный обзор (*первая глава*) соответствует теме диссертационного исследования и посвящен рассмотрению путей синтеза простагландинов. Всего из рассмотренных 334 литературных источников 47,6 % опубликованы после 2007 г., а 13,2% - за последние 5 лет. Обзор сочетает как познавательную сторону вопроса, так и обсуждение основных проблем синтеза простаноидов. Логика изложения способствует восприятию материала, из которого становится понятным, что основной проблемой химии простаноидов в настоящее время является их доступность. Ключом к решению проблемы является энантиомерная чистота синтезируемых соединений и этому посвящено диссертационное исследование.

Во второй главе приведен новый способ оптического расщепления аддуктов [2+2] циклоприсоединения замещенных циклопентадиенов и дихлоркетена и это является существенным достижением в асимметрическом синтезе простаноидов. Полученные хиральные производные 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она использованы при синтезе как известных, так и новых циклопентаноидов путем окислительной трансформации по двойной связи и/или раскрытием лактонного кольца. Полученные результаты исследований позволили осуществить полный асимметрический синтез 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ и энантиомеров его аналогов.

В *третьей главе* приведены методики проведения эксперимента и описаны физико-химические характеристики синтезированных соединений.

В целом, все поставленные автором диссертации задачи успешно решены. Выводы четко, ясно сформулированы и согласованы, полностью отражают суть диссертации. Выводы соответствуют известным данным в области химии циклопентаноидов и укладываются в общие концепции органической химии.

Основные положения диссертации в достаточной мере освещены в научных журналах с высоким импакт-фактором (Журнал органической химии, Tetrahedron, Tetrahedron: Asymmetry, Tetrahedron Lett., Nat. Prod. Commun. и др.).

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации

Диссертационная работа по своей структуре, а также постановке задач исследований научно обоснована и последовательна. Положения, выносимые на защиту, подтверждены и доказаны, чему способствовало использование современного исследовательского оборудования, включая такие методы анализа, как одномерная, гомо- и гетероядерная ЯМР-спектроскопия, масс- и ИК-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ и поляриметрия. Основные выводы диссертанта базируются на известных и основополагающих принципах тонкого органического синтеза и согласуются с известными

экспериментальными данными в области органического синтеза. Полнота и качество изложения материала позволяет полноценно оценить корректность каждого вывода. Представленные в диссертационной работе результаты докладывались и обсуждались на конференциях международного и всероссийского уровня.

Таким образом, обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертации не вызывает сомнений.

4. Научная новизна и практическое значение результатов диссертации

Научная новизна работы обусловлена разработкой нового способа оптического расщепления легкодоступных рацемических [2+2]-аддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном. Образующееся напряженное *гем*-дихлорциклобутановое производное раскрывается действием нуклеофильных хиральных вспомогательных агентов – (+)- и (-)- α -метилбензиламинов. Отличительной особенностью является то, что хроматографическое разделение оптических изомеров осуществляется на стадии диастереомерных бициклических лактам-аминалей, образующихся после гидролиза *гем*-дихлорметильной группы. Удаление хирального вспомогательного агента приводит к индивидуальным энантиомерным 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онам.

Изучением свойств полученных хиральных соединений предложен ряд регио- и стереоселективного гидроксирования их по двойной связи. Так, реакции бромгидроксирования диастереомерных 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов под действием NBS в среде ТГФ-вода протекают стерео- и региоспецифично, приводя к образованию продуктов атаки бромоний-катиона с пространственно менее затрудненной стороны молекулы. Стерео- и региоспецифично протекает реакция гидроборирования-окисления 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов. Удаётся стереоселективно эпоксидировать аллилсилановый фрагмент бициклических γ -лактонов и их моноциклических производных. Окисление кислородом воздуха (1*R*,4*R*,5*S*)-5-({[*трет*-бутилдиметилсилил]окси}метил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-карбальдегида сопровождается перегруппировкой и протекает по «карбанион-енолятному» механизму.

Впервые изучены стереохимические особенности протекания реакции Принса ряда циклопентенсодержащих моно- и бициклических соединений при катализе минеральной кислотой. Показано, что в случае моноциклических амидоспиртов реакция осуществляется через оксокарбениевые интермедиаты,

приводя к парам бициклических соединений. Для бициклических лактам-аминалей характерно образование пар трициклических «*bowl-type*»-производных как результата контроля протекания превращения структурой субстрата. Взаимодействие бициклических аллилсилановых лактонов с формальдегидом протекает как *анти-S_E2'*-замещение силановой группы.

На основе полученных соединений получен ряд перспективных циклопентеновых соединений, так, например, из (2*aR*,2*a1R*,3*S*,4*aS*,6*aR*)-3-гидрокси-6-((*S*)-1-фенилэтил)октагидро-5*H*-1-окса-6-азациклопента[*cd*]пентален-5-она синтезирован новый лактондиол диацетат, который является региоизомером лактондиола Кори. Для (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-(гидроксиметил)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она описано необычное протекание реакции йодлактонизации с образованием эпоксида.

Впервые обнаружены новые варианты регио- и стереоселективного образования производных бицикло[3.1.0]гекс-2-ена. Установлено нутримолекулярное «пуш-пулл»-типа циклопропанирование аллиловых триметилсилилциклопент-2-енов, содержащих при С(5) заместитель с активированной двойной связью, в системе тетрабутиламмонийфторид-тетрагидрофуран. Проведено внутримолекулярное циклопропанирование метилового эфира 2-[(1*S*,4*R*,5*R*)-5-({*трет*-бутилдиметилсилил}окси)метил)-4-гидроксицикло-пент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты при действии гексаметилендисилазида натрия.

Разработан стратегически новый подход к кросс-сопряженным циклопентенонам на основе энантиомерных 6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-онов.

Практическая ценность работы обусловлена тем, что на основе синтезированных 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов предложены оригинальные и эффективные пути получения новых и уже известных циклопентаноидов. Осуществлены синтезы ряда соединений, обладающих антибиотическими, противовоспалительными и антираковыми активностями: саркомицина А, циклосаркомицина, гомоциклосаркомицина и их энантиомеров. Разработаны новые подходы к соединениям, имеющим важное практическое значение в медицине и биологии: брефельдина А, преклавулона А, аналогов спинозина А, а также ряда изо- и нейропростанов. Разработана и осуществлена новая схема полного асимметрического синтеза метилового эфира (-)-дидезметилметиленомицина А, фармакологически перспективного аналога антибиотика метиленомицина А. Впервые, на основе энантиомерных 6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-

онов. представлена оригинальная схема синтеза метилового эфира 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂ и его энантиомера.

5. Замечания и пожелания

- а. Как следует из представленной работы, основной проблемой синтеза практически ценных простаноидов является повышение его эффективности. Вклад автора заключается в разработке универсального и эффективного подхода к расщеплению рацематов с выходом на энантиомерные 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-оны, которые успешно использованы в синтезе целевых простагландинов. Однако остается не совсем понятной степень эффективности предлагаемых подходов по сравнению с уже существующими. Ведь, наверно, существуют способы количественной оценки эффективности синтезов, основанные, например, на себестоимости целевого соединения. Это способствовало бы коммерциализации схем синтеза с одной стороны и позволило бы более точно оценивать достижения и ставить новые задачи исследователям.
- б. Требуется дополнительное пояснение использования в синтезах циклопентаноида 157b (стр. 39 автореферата), доступного из 156b, так как его содержание в смеси всего 11% (стр. 37 автореферата).
- в. Имеются досадные описки и неточности. Например, резонансные структуры **A** и **B** не могут находиться в равновесии, это противоречит теории резонанса (стр. 21 автореферата). Изогнутые стрелки обозначают перемещение электронов, а не частиц, таких как протон (стр. 39 автореферата). На стр. 62 диссертации (схема 1.40) один и тот же циклопентаноид приведен под разными номерами 175 и 176, на стр. 104 вместо диацетата лактондиола Кори 54 приведен сам диол.

Данные замечания не снижают научного и/или практического значения диссертационной работы и направлены на улучшение ее восприятия.

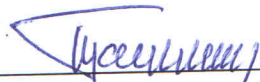
6. Заключение

Диссертационная работа Гимазетдинова Айрата Маратовича «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» является самостоятельным законченным научным исследованием, в котором развито новое научное направление в области химии циклопентаноидов и соответствует критериям, изложенным в п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., так как она соответствует п.п. 1, 3 и 7 паспорта специальности 1.4.3.

Органическая химия. В диссертационной работе разработан и реализован новый эффективный метод оптического расщепления аддуктов циклоприсоединения циклопентадиенов и дихлоркетена и на основе полученных хиральных соединений осуществлены синтезы новых и известных практически ценных циклопентаноидов. На основе изложенного считаю, что Гимазетдинов Айрат Маратович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой
органической
и биоорганической химии
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Уфимский университет науки и
технологий»,
доктор химических наук
(02.00.03- Органическая химия),
профессор (02.00.03 -
Органическая химия)

Талипов Рифкат Фаатович


« 17 » января 2024 г.

Адрес организации:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Уфимский университет науки и технологий»
450076, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки
Валиди, д. 32

E-mail оппонента: talipovrf@mail.ru

Тел. оппонента: 8(347) 229-97-29

E-mail организации: rector@uust.ru

Телефон организации: 8(347)272-63-70. Факс: 273-67-78

Подпись д.х.н., проф. Талипова Р.Ф. заверяю

Ученый секретарь УУНиТ




Ефименко Н.В.