

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.02, СОЗДАННОГО НА
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 07 февраля 2024 г. № 117

О присуждении Гимазетдинову Айрату Маратовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 13 сентября 2023 г. (протокол заседания № 101) диссертационным советом 24.1.218.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом № 370/нк от 20 декабря 2018 г.).

Соискатель – Гимазетдинов Айрат Маратович, 1984 года рождения, в 2010 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук по теме: «Энантиомерные (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1Н-циклопента-[с]фуран-1-оны и их предшественники. Синтез и аспекты приложения в конструировании биоактивных циклопентаноидов» в диссертационном совете Д 002.004.01 при Институте органической химии Уфимского научного центра РАН (ИОХ УНЦ РАН, ныне УФИХ УФИЦ РАН) по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия, научный руководитель д.х.н., профессор Мифтахов Мансур Сагарьярович.

В настоящее время Гимазетдинов А. М. работает в должности 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 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (УФИХ УФИЦ РАН).

Диссертация выполнена в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Научный консультант – Мифтахов Мансур Сагарьярович, доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (02.00.03 – Органическая химия), заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского

Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Шкляев Юрий Владимирович – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (02.00.03 – Органическая химия), заведующий лабораторией синтеза активных реагентов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института технической химии Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук,

Шульц Эльвира Эдуардовна – доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор (02.00.03 – Органическая химия), заведующая лабораторией медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук,

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

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах оппонентов указано, что диссертация Гимазетдинова Айрата Маратовича «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» представляет собой законченное научное исследование, в котором предложен эффективный способ оптического расщепления [2+2]-аддуктов циклопентадиена и дихлоркетена с итоговим получением энантиомерных бициклических лактонов, удобных для последующего применения в направленном синтезе хиральных циклопентаноидов, что подтверждается целым рядом полученных практически значимых циклопентансодержащих соединений. Совокупность представленных результатов можно квалифицировать как научное достижение в области современного органического синтеза, а именно - развито новое научное направление в области направленного синтеза хиральных циклопентаноидов. Представленная работа по своей актуальности тематики, научной новизне, значению для науки и практики, объему и уровню соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор Гимазетдинов Айрат Маратович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук» (г. Москва) в своем положительном отзыве, подписанном Белоконом Юрием Николаевичем, д-ром хим. наук, главным научным сотрудником лаборатории асимметрического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», утвержденном директором, д-ром хим. наук, чл.-корр. РАН Трифионовым

Александром Анатольевичем, указала, что диссертация Гимазетдинова Айрата Маратовича «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» представляет собой завершённую 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. Научная новизна диссертационного исследования заключается в создании нового научного направления в области направленного синтеза хиральных циклопентаноидов на основе [2+2]-аддуктов циклопентадиенов и дихлоркетена. В заключении отмечается, что представленная работа «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» 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 действующей редакции), а ее автор, Гимазетдинов Айрат Маратович, заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Соискатель имеет **59** работ, опубликованных по теме диссертации, из которых **26** статей (включая **2** обзора) в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, 1 статья в сборнике научных трудов, 1 монография и тезисы **31** доклада международных и российских научно-практических конференций, а также **1** патент РФ. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационной работы: представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

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- $\Delta^{12,14}$ -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.

6. **Gimazetdinov, A.** A simple and efficient synthesis of enantiomeric (3a*RS*,4*RS*,6a*SR*)-4-hydroxy-3,3a,4,6a-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1-ones / **A.M. Gimazetdinov**, S.S. Gataullin, I.S. Bushmarinov, M.S. Miftakhov // *Tetrahedron.* – 2012. – V.68. – P. 5754-5758.

7. **Gimazetdinov, A.** A New Approach to the Synthesis of Chiral Blocks for Cyclopentanoids / **A.M. Gimazetdinov**, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov // *Nat. Prod. Commun.* – 2013. – V. 8, № 7. – P. 981-986.

8. Лоза, В. Кросс-сопряженные циклопентеноновые простагландины. Последние достижения / В.В. Лоза, **А.М. Гимазетдинов**, М.С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2018. – Т. 54, Вып. 11. – С. 1575-1620.

9. **Gimazetdinov, A.** Synthesis of enantiomeric cyclosarcomycins / **A.M. Gimazetdinov**, T.V. Gimazetdinova, M.S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20, № 1. – P. 15-16.

10. **Гимазетдинов, А.** Метилловые эфиры саркомицина А и функционализированные циклопентановые блоки для брефельдина А / **А.М. Гимазетдинов**, Г.В. Ишмурзина, М.С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2012. - Т. 48, Вып. 1. – С. 16-25.

11. **Gimazetdinov, A.** Formal synthesis of J-type prostaglandins based on enantiopure polyfunctional cyclopentenol derivative / **A.M. Gimazetdinov**, A.Z. Al'mukhametov, V.V. Zagitov, M.S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2021. – V. 31, № 2. – P. 239-241.

На автореферат диссертации поступило 6 отзывов от:

д-ра хим. наук, профессора, профессора кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Султановой Риммы Марсельевны; д-ра хим. наук, профессора кафедры органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» Латыповой Эльвиры Разифовны; д-ра хим. наук, профессора кафедры «Физика» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Кузнецова Валерия Владимировича; д-ра хим. наук, ведущего научного сотрудника лаборатории медицинской химии Отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Харитонов Юрия Викторовича; д-ра хим. наук, профессора РАН, директора Института фармации и медицинской химии, заведующего кафедрой химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России Негребецкого Вадима Витальевича; д-ра хим. наук, ведущего научного сотрудника лаборатории физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Яровой Ольги Ивановны.

В положительных отзывах имеются следующие вопросы, замечания и пожелания:

Ведущая организация:

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 диссертации и автореферате различаются, что делает затрудненным освоение материала диссертации.
5. Чем может быть объяснена стереоспецифичность образования бициклических циклопропанов на схемах 2.51 и 2.56?

Отзывы на автореферат:

1. Из текста автореферата не совсем ясно, почему в случае эпоксидирования соединения **43b**, в отличие от других производных циклопентена, реакцию проводили в присутствии *para*-пиридиний-толуолсульфоната (PPTS).
2. Почему для объяснения *эндо*-конфигурации сложноэфирной группы в продукте внутримолекулярного циклопропанирования **158b**, в предложенном механизме реакции (схема 42) предположили протекание стереоконтролируемого протонирования енолята C, а не стереоселективное внутримолекулярное присоединение к двойной связи в карбокеноляте A.
3. Схемы целесообразно давать сразу после их упоминания в тексте. Схема 1 на стр. 10, Схема 3 на стр. 11 и далее по тексту. Это существенно облегчило бы восприятие фактического материала. Кроме того, информативность схем была бы существенно выше, если бы диссертант привел бы к ним подписи.
4. Обращает внимание не всегда удачная терминология, используемая автором. Например, упоминание на стр. 11 словосочетание «обычная сода». Тогда уж лучше «питьевая сода».
5. Здесь же упоминается о возможности использования на стадии гидролиза таких соединений, как FeCl₃, NaHCO₃, Ba(OH)₂. В этой связи возникает вопрос, изучался ли в работе механизм каталитического действия указанных реагентов и какова возможная причина большей эффективности NaHCO₃.
6. На стр. 22 автор пишет, что структура соединения **63** была подтверждена в т.ч. данными 2D ЯМР спектроскопии (NOESY). Что же такое необычное имеется в одномерных спектрах ЯМР, что не позволило только лишь на их основе установить структуру? Возможно, было бы целесообразно более детально рассмотреть этот момент и привести здесь и сам спектр. Также на стр. 23 вновь упоминается о решающей роли применения импульсной последовательности NOESY для установления факта *all-cis*-замещения циклопентанового кольца. Здесь у рецензента точно такие же комментарии, как представлены выше.

7. На схеме 9 (с. 15) представлена структура под названием «саркомицины А» в виде одного энантиомера. Не совсем понятно, какое число структур имел в виду соискатель? Или это опечатка? Кроме того, обращают внимание относительно низкие на фоне других одностадийных процессов выходы отмеченного энантиомера из соответствующих прекурсоров (50 и 52%). Возникает закономерный вопрос: что в остатке - другие продукты или «смола»?

8. В пояснении к схеме 32 (с. 31) соискатель пишет, что «...внутримолекулярное циклопропанирование под действием фторид-аниона протекает *стереоселективно* с образованием *исключительно одного изомера* с трансориентацией протона при атоме С(6)...» (верхний абзац перед схемой 32, курсив и выделение мои). Остается непонятным, что здесь имеется в виду: ведь если образуется только один изомер, следует говорить о стереоспецифичном процессе.

9. Из текста неясно, каким образом был идентифицирован минорный продукт (\pm)-**185**, находящийся в неразделимой на SiO_2 смеси вместе с циклопентеноном (\pm)-**98** (схема 51, с. 43).

Во всех отзывах отмечается актуальность, научная новизна, достоверность сделанных выводов, практическая значимость, а также соответствие требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а также то, что автор диссертационной работы, Гимазетдинов Айрат Маратович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор, заведующий лабораторией синтеза активных реагентов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института технической химии Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук **Шкляев Юрий Владимирович** является ведущим специалистом в области синтеза и исследования природных и биологически активных карбо- и гетероциклических соединений, в том числе автором статей по схожей тематике. Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор, заведующая лабораторией медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук **Шульц Эльвира Эдуардовна** является ведущим специалистом в области изучения свойств и синтетических трансформаций природных биологически активных соединений – терпеноидов, алкалоидов, кумаринов, гликозидов, сесквитерпеновых лактонов и др. Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» **Талипов Рифкат Фаатович** является ведущим специалистом в области химии карбо- и гетероциклических соединений, в том числе изучения механизмов образования продуктов реакции Принса.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук» (г. Москва) на протяжении многих лет проводятся исследования, связанные с асимметрическим катализом в направленном синтезе органических соединений.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый универсальный способ оптического расщепления легкодоступных рацемических [2+2]-аддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном. Оптическое расщепление зеркальных изомеров происходит путем образования диастереомерных смесей с использованием хирального фенилэтиламина, осуществляется хроматографически и завершается получением энантиомерно чистых бициклических лактонов - 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов.

Выявлен и изучен ряд стерео- и региоселективных способов введения гидроксильной группы по месту двойной связи различных производных циклопентена:

а) стерео и региоспецифичные реакции бромгидроксилирования диастереомерных 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов под действием NBS в среде ТГФ-вода;

б) реакции контролируемого гидроксиметильной группой стерео- и региоспецифичного гидроборирования-окисления 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов;

в) реакции стереоселективного эпоксидирования аллилсиланового фрагмента бициклических γ -лактонов и их моноциклических производных;

г) промотируемое 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном стерео- и региоспецифичное окисление кислородом воздуха (1*R*,4*R*,5*S*)-5-({*трет*-бутилдиметилсилил}окси)метил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-карбальдегида, сопровождающегося перегруппировкой и протекающего по «карбанион-енолятному» механизму.

Впервые изучены стереохимические особенности протекания реакции Принса ряда циклопентенсодержащих моно- и бициклических соединений при катализе минеральной кислотой:

а) показано, что в случае моноциклических амидоспиртов реакция осуществляется через оксокарбениевые интермедиаты, приводя к парам бициклических соединений;

б) для бициклических лактам-аминалей характерно образование пар трициклических «bowl-type»-производных как результата контроля протекания превращения «продуктообразованием»;

в) взаимодействие бициклических аллилсилановых лактонов с формальдегидом протекает как *анти*- S_E2' -замещение силановой группы.

Впервые обнаружены новые варианты регио- и стереоселективного образования соединений топологии бицикло[3.1.0]гекс-2-ена:

а) внутримолекулярное «пуш-пулл»-типа циклопропанирование аллиловых триметилсилилциклопент-2-енов, содержащих при С(5) заместитель с активированной двойной связью, в системе тетрабутиламмонийфторид-тетрагидрофуран;

б) 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, протекающего по механизму S_N2' -замещения аллильной спиртовой группы енолятом метокискарбонила.

Разработан стратегически новый подход к синтезу кросс-сопряженных циклопентенонов на основе энантиомерных 6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов, заключающийся в стереоселективном эпоксицировании аллилсиланового фрагмента и последующей Петерсон-типа фрагментации лабильных эпоксидов до соответствующих аллиловых спиртов.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что полученные в диссертационной работе результаты исследований вносят значительный вклад в развитие методологических аспектов химии циклопентаноидов, способствующих расширению возможностей направленного синтеза целевых циклопентансодержащих соединений. В ходе выполнения работы реализована обширная программа ориентированных фундаментальных исследований по созданию эффективных методов синтеза широкого спектра новых функционально-замещенных хиральных циклопентаноидов. Обнаружены новые варианты внутримолекулярных перегруппировок, а также 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. На основе энантиомерных 6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов представлена оригинальная стратегия синтеза кросс-сопряженных циклопентенонов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

осуществлены оригинальные синтезы ряда соединений, обладающих антибиотическими, противовоспалительными и антираковыми активностями: саркомицина А, циклосаркомицина, гомоциклосаркомицина и их энантиомеров, метиловых эфиров дидезметиленомицина А и 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландин А₂;

разработаны новые подходы к синтезу соединений, имеющих важное практическое значение в медицине и биологии: брефельдина А, преклавулона А, аналогов спинозина А, а также ряда изо- и нейространов;

представлены новые способы 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 синтезе ценных биологически активных соединений и инновационных лекарственных средств для лечения социально значимых заболеваний;

разработана новая стратегия получения кросс-сопряженных циклопентенонов из энантиомерных 6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов и **осуществлен** ряд синтезов их представителей и аналогов, имеющих существенное значение для разработки эффективных противоопухолевых препаратов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты **экспериментальных работ** подтверждены традиционными физико-химическими методами исследования. Установление состава и структуры полученных соединений осуществлено с использованием методов ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, двумерных гомо- и гетероядерных корреляций, рентгеноструктурного анализа, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа. **Теоретическая часть работы** построена на известных данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации;

идея работы базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по синтезу простагландинов – важнейшего класса природных циклопентаноидов;

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рекомендованных ВАК рецензируемых научных изданиях, в том числе с применением современных систем сбора и обработки информации (электронные базы данных Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate)).

Личный вклад соискателя состоит в разработке идеи создания эффективного способа оптического расщепления легкодоступных [2+2]-аддуктов циклопентадиена и дихлоркетена с получением энантимерно чистых блоков, пригодных для их последующего использования в направленном синтезе различных практически значимых циклопентаноидов. Автором выполнена основная часть эксперимента, сбор и обработка литературных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, подготовка научных статей к публикации, апробация результатов исследований.

В ходе защиты и обсуждения диссертации официальными оппонентами и членами диссертационного совета были высказаны следующие **критические замечания**:

1. 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.
2. В схеме 29 автореферата возникает аббревиатура TMS, не описанная в Списке сокращений, тогда как в тексте работы – Me_3Si .
3. Не вполне понятно упоминание антиракового и антибиотического действия гомоаналога циклосаркомицина **145b** – к какому соединению относится активность? Из приведённых ссылок это не ясно.
4. Не совпадают названия разделов в тексте диссертации и автореферате.
5. 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**.
6. 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].
7. Чтение реферата затрудняет отсутствие подписей к схемам.

8. 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.
9. 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, наверное, 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.
10. 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).
11. 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.
12. Вы работаете с оптически активными соединениями и у Вас нигде не приведены углы оптического вращения, так? Почему? Как Вы контролировали чистоту?
13. Как Вы определили, что в **12**-ом соединении, в гидроксилактоне у Вас нет диастереомерии? Известно, что в синтезе простагландинов при образовании α -цепи обе цепи сразу принимают *транс*-расположение. Ваши углы совпали с известными? То есть, Вы все-таки снимали углы?
14. Вы говорили, что целью Вашей работы являлось получение оптически чистых соединений. Но ни на одном слайде эта оптическая чистота не показана. Вы же как-то определяли значение оптической чистоты? То есть Вы уверены, что в каждом случае у Вас получались стопроцентно чистые соединения?
15. В тех случаях, когда в результате реакции к уже имеющимся стереогенным центрам добавлялся еще один, как определялась абсолютная конфигурация? Нужно было бы на каком-нибудь примере это продемонстрировать.
16. То есть в этом случае диастереоселективность у Вас достигала 100%?
17. Вопрос по 16 слайду. Вы говорите, что в реакции у Вас участвует кислород воздуха, так? Вы пытались провести ее в бескислородной среде, что у Вас тогда бы получилось?
18. А за счет чего происходило осмоление? А если бы Вы барботировали кислород? А каков выход?

19. На 33 слайде Вы получили макролактон с максимальным выходом 7%? Вы выделяли его в чистом виде? То есть Вы определяли его в смеси с другими соединениями. В таком случае, некорректно указывать выход 7% или указывать в квадратных скобках.
20. Какой у Вас самый главный теоретический результат? И практический? В двух предложениях. Вы показали возможности, но все-таки что отличает Ваши работу от других?
21. То есть Вы «ненормальные» лактоны превратили в обиходные. В чем это отразилось, какие Вы соединения интересные получили, известные?
22. Чем обусловлено стремление испытать эти вещества на цитотоксичность? В чём здесь вообще идея состояла?
23. Какой был препарат сравнения? У него не слишком высокая цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам?
24. Среди тех молекул, которые вы синтезировали, можно взять что-то за основу для дальнейшего поиска?
25. Оптически активные циклопентаноиды более перспективны как антибиотики, правильно? Потому к каким структурам Вы больше стремились, поскольку это аналоги, то это больше антибиотики. Есть ли у Вас понимание или информация о том, какие новые молекулы, которые Вы синтезировали, могут обладать антибиотическими свойствами? Анализ или прогноз активности? Выше или на том же уровне активности, чем известные соединения? Чтобы оправдать смысл синтеза.
26. Альфа-ориентация первичной формиатной группы в реакции Принса на 10 слайде. С чем это связано? Это электронные факторы работают или больше стерические?

Соискатель согласился с замечаниями 2, 4, 5, 6 и 8. На остальные ответил и привел собственную аргументацию (вопросы 1, 3, 7, 9, 10-26):

Ответ на вопрос 1: оба момента, к сожалению, присутствуют в работе. Однако, несовпадение текстов диссертации и автореферата стало следствием необходимости сокращения объемов реферируемого материала и, соответственно, числа представленных соединений;

Ответ на вопрос 3: первые две ссылки на наши труды касаются именно гомоаналога циклосаркомицина. В работах других ученых он не упоминался ранее и поэтому данное название пока употребляли только мы. Однако известен гомосаркомицин, с которым наш бицикл дополняет пару, гомологичную паре саркомицин-циклосаркомицин. Именно в этом контексте последняя ссылка касается моноциклического гомосаркомицина. Очевидно, нам необходимо было дополнительно прокомментировать данный момент;

Ответ на вопрос 7: согласен, однако это является лишь следствием необходимости сокращения достаточно большого объема всех полученных результатов до ограниченного объема автореферата. Сам я также предпочитаю снабжать схемы поясняющими надписями;

Ответ на вопрос 9: безусловно, экономическая составляющая эффективности синтеза является важным критерием при оценке той или иной синтетической последовательности, приводящей к конкретному соединению. Что касается синтеза простагландина, то его эффективность определялась лишь на основании общего выхода, который достигает 5%

для двух энантиомеров. В этом случае подход располагается где-то в середине среди уже имеющихся. Другие способы оценки эффективности не использовались. Стоит подчеркнуть, что синтез простагландина не являлся главной целью данной работы, хотя, очевидно, имел решающее значение. Главным было продемонстрировать практическую ценность ключевых синтетических интермедиатов – бициклических лактонов, что нашло отражение в целом ряде синтезов различных структур. Что касается синтеза простагландинов, то это привело к созданию полностью оригинальной схемы построения, включающей как подготовку остова, так и введения боковых цепей. И дальнейшее развитие представляется не столько в повышении эффективности отдельного синтеза, сколько в подтверждении общности данного подхода путем синтеза других представителей;

Ответ на вопрос 10: данный выход касается лишь одного из полученных результатов, а именно использования гексаметилдизилазида натрия, где основным продуктом оказалось производное циклопропана. С другими основаниями данный побочный продукт не образовывался и выход продукта **157b** достигал 70%. Представленная информация может слегка запутать, так как в реакциях с основаниями после обработки получались кислоты (как **156b**), а их эфиры (как **157b**) получались при дополнительном взаимодействии с диазометаном. При этом обсуждается получение кислот, а конечными продуктами выделяются эфиры;

Ответ на вопрос 11: термин «равновесие» действительно некорректно использован. В данном фрагменте речь идет постадийном маршруте превращения, а отмеченные резонансные структуры, названы «интермедиатами» и демонстрируют лишь необходимую для последующего этапа в механизме «карбанион-енолятную» перегруппировку, хотя и являются резонансными структурами. Что касается изогнутой стрелки, то в данном случае она означает не возникновение связи, что действительно должно было быть изображено стрелкой в обратном направлении, исходящей от центра двойной связи. Здесь при изображении изогнутой стрелки от протона к атому углерода подразумевалась демонстрация атаки протона из β -области (сверху) от условной плоскости изображенного соединения. Очевидно, что этот момент должен был быть уточнен. С двумя оставшимися подпунктами согласен;

Ответ на вопрос 12: наверное, это связано со спецификой работы. Потому что у нас практически с первой стадии все соединения были оптически активны. Поэтому в докладе я старался не акцентировать на этом внимание. Те структуры, которые были антиподами, контролировались по углу. Если это были новые соединения, то в случае диастереомеров наличие изомеров было бы заметно по спектрам ЯМР. В ряде случаев были получены уже известные соединения, например, один δ -лактон и гидроксиллактоны и тогда мы, естественно, сравнивали полученные углы оптического вращения с известными значениями;

Ответ на вопрос 13: диастереомерия в месте лактонного цикла? Это соединение ранее уже было известно и измеренный нами угол совпал с известным значением. Да, для всех соединений мы определяли углы вращения, а на слайдах они не приведены для того, чтобы не усложнять их.

Ответ на вопрос 14: если взять, например, одно из исходных соединений - производное триметилсилилциклопентадиена, то для его продукта, кристаллического гидроксилактона 77 проводился рентгеноструктурный анализ. Практически для всех соединений были получены соответствующие антиподы. Главное, что мы были уверены в чистоте исходных соединений и, запуская их в соответствующие превращения, мы знали, что исходные стереоцентры в них не претерпевали изменений. В случае тех реакций, в которых происходило возникновение нового стереоцентра, их не селективность приводила бы к получению диастереомеров, которые, если даже не отличались по физическим свойствам, то точно имели бы существенные различия в спектральных характеристиках. Весь имеющийся у меня опыт это полностью подтверждает;

Ответ на вопрос 15: установление абсолютной конфигурации новых стереоцентров происходило на основе спектральных данных, например, двумерных спектров ЯМР. В некоторых случаях она подтверждалась химическим путем, например, при образовании производного фурана, в случае стерических ограничений образовывалась одна из возможных конфигураций. В диссертации все эти моменты отражены более подробно в каждом случае и ни один из спорных моментов не оставлен без каких-либо весомых доказательств. Например, при реакции Принса нужно было определить, с какой стороны происходила «атака» метоксикарбонилем. Как в случае *цис*-расположения заместителей определить стереохимию? Если касаться чисто спектральных методов, то для этого используются двумерные спектры ЯМР. В случае соответственного расположения протонов в одну сторону, они чаще всего имеют соответствующие сигналы резонансных NOESY-взаимодействий. Также здесь в кислой среде было получено производное фурана и, в случае расположения заместителя по другую сторону, не было бы наблюдаемой легкости образования этого цикла и его предпочтительности перед соответственно лактонным циклом. Во многих случаях было известно, что реакция проходит при соответствующем стерическом контроле, в других определение производилось либо химическим путем, либо выходом к известным соединениям;

Ответ на вопрос 16: в этом случае, да. У нас есть также примеры не селективных взаимодействий, в которых образующиеся диастереомеры обязательно имеют соответствующие спектральные различия. Дополнительные стереоцентры в различных конфигурациях для диастереомеров обязательно вызовут спектральные изменения;

Ответ на вопрос 17: да, но это не было нашей целью и, возможно, он был проведен не совсем правильно, но без кислорода, в атмосфере аргона кипение в толуоле приводило только к осмолению;

Ответ на вопрос 18: да, оставался исходный без изменений, а осмоление за счет сопряжения из-за кето-енольной таутомерии в основной среде. Кислород не барботировали, проводили в открытом сосуде. Выход не указан, но он высокий;

Ответ на вопрос 19: да, выход макролактона в указанном случае 7%, но это оценочная величина на основе спектральных данных. Структура подтверждалась путем щелочного гидролиза, который приводил к продукту миграции, а не исходному соединению,

Ответ на вопрос 20: да, основное синтетическое достижение, на мой взгляд - это создание общего подхода к кросс-сопряженным циклопентенонам. Именно другое положение гидроксильной группы способствовало этому;

Ответ на вопрос 21: мы взяли за основу эти лактоны. Другие авторы, сталкиваясь с ними, называли их «ненормальными» и они не представляли интереса. Есть много работ, и последняя, китайских авторов 2019 г., описывает разные способы окисления с металлокомплексами и различными культурами микроорганизмов. Там получают как лактоны Грико, так и эти лактоны, но без их серьезных синтетических исследований. «Ненормальные» и все. Мы решили доказать, что они не «ненормальные». Стоит отметить, что «ненормальные» они согласно механизму окисления по Байеру-Виллигеру, ключевому превращению, используемого с Э.Дж. Кори по наше время. Так как классически окисление идет в другое положение. Эти лактоны были незаслуженно обделены вниманием;

Ответ на вопрос 22: я приводил структуры целевых циклопентеноновых антибиотиков, но стоит отметить, что циклопентеноновый фрагмент отвечает и за противораковую активность и встречается в структурах многих биологически активных соединений. Он отвечает за связывание с сульфгидрильными остатками цистеина в протеинах ядра, блокируя деятельность. Подобные соединения с циклопентеноновым фрагментом хорошо проникают в клетку и аккумулируются в ядре, влияя на клеточный цикл. Зная это сочетание антибиотической и противораковой активности циклопентенонов, а также активное исследование действия кросс-сопряженных циклопентенонов, мы и выбрали это направление исследований. Лактонные формы, допустим, могут быть аналогами *in vivo*, приводящими в кислой среде желудка к нужной форме кросс-сопряжения;

Ответ на вопрос 23: сейчас кросс-сопряженные циклопентеноны активно исследуются в разных направлениях и проходят различные этапы клинических испытаний. Есть много данных, но не все линии клеток совпадают. Здесь мы выбрали для сравнения данные по активности в отношении нормальной линии клеток соединения, эффективного для борьбы с раком стволовых клеток. Его высокая цитотоксичность, возможно, и является причиной отсутствия готовых препаратов. Высокая токсичность, а также разнообразие активностей накладывает ограничение на практическое использование. Сейчас ведется работа, направленная на повышение избирательности, поиск «таргетной» доставки. Например, к иммунотелам прикрепляют для воздействия на конкретные виды раковых опухолей. Также, например, упомянутый 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂, как самый мощный ингибитор PPAR γ -рецепторов ядра, используется в качестве препарата сравнения с другими соединениями в биомедицинских исследованиях;

Ответ на вопрос 24: хорошую активность показала довольно простая структура, кажущаяся наиболее эффективной. Но есть много вопросов по эффективности в конкретных биологических системах и стабильности в организме. Поэтому получение производных, например, сульфидных, сульфоновых или амидных имеет смысл для дальнейшего выбора наиболее подходящих для конкретных практик;

Ответ на вопрос 25: наверное, да. Потому что с литературой по циклопентаноидам, с которой пришлось работать, они чаще всего являлись антибиотиками. Наверное, более-менее четко можно ответить по одному соединению. С саркомицинами вроде бы все ясно,

что метиловый эфир и циклосаркомицин более стабильны. К вопросу больше подходит дидезметилметиленомидин А. Известен природный представитель, имеющий метильные группы при эпоксидном цикле, из-за которых он обладает определенной нестабильностью. Полученное производное этих групп не имеет, благодаря чему оно более стабильно и соответственно имеет большие перспективы для практического применения. Однако, конкретных испытаний на антибиотической активности мы не проводили. Нас больше интересовали результаты синтезов по пути к известным соединениям, то есть практическая применимость энантиомерных лактонов, возможность охватить как можно больший круг потенциальных целей;

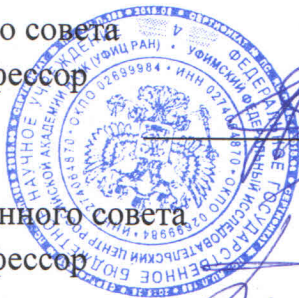
Ответ на вопрос 26: в этом случае большое значение имеют стерические факторы, «отталкивание» лактонного цикла. Атака гидроксиметильным фрагментом, которая была первична по механизму, происходила с другой стороны цикла. Он координировался, в общем по двойной связи, а итоговое место определялось уже в ходе последующей атаки формиатным фрагментом с другой стороны кольца.

Диссертационная работа Гимазетдинова Айрата Маратовича «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» полностью соответствует критериям, содержащимся в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции).

На заседании 07 февраля 2024 г. диссертационный совет принял решение: за решение проблемы по разработке новых эффективных способов синтеза хиральных циклопентаноидов на основе [2+2]-аддуктов циклопентадиенов и дихлоркетена, совокупность которых является научным достижением в области органической химии, присудить Гимазетдинову Айрату Маратовичу ученую степень доктора химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 7 докторов наук по профилю защищаемой специальности (1.4.3. Органическая химия), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 18, против – нет, воздержавшихся – нет.

Председатель диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор



_____/ Хурсан Сергей Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор

_____/ Шарипов Глюс Лябибович

07 февраля 2024 г.