

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гимазетдинова Айрата Маратовича «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности: 1.4.3-Органическая химия

Актуальность выбранной темы. Значительное внимание к химии оптически активных производных циклопентана обусловлено обнаружением его в качестве ключевого структурного фрагмента природных соединений различных классов (простаноиды, терпеноиды, алкалоиды, инденоны и др.), обладающих широким спектром практически полезного биологического действия. При этом, многие из них характеризуются труднодоступностью получения из природных источников, что ограничивает возможность широкого использования их в медицинской практике. В связи с этим решение этой проблемы рассматривается в области химического синтеза. Несмотря на многочисленность работ и определенные успехи в этой области, в настоящее время отсутствуют универсальные и практичные методы синтеза оптически чистых производных циклопентана с самыми разнообразными функциональными группами. Поэтому цель настоящей диссертационной работы, сформулированная как «разработка нового способа оптического расщепления легкодоступных [2+2]-циклоаддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном и получение оптически чистых бициклических γ -лактонов топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она, изучение их химических свойств и осуществление оригинальных схем полного синтеза конкретных простаноидов и родственных соединений на основе наиболее перспективных блоков» безусловно является актуальной, а решенные в работе задачи имеют научную и практическую значимость.

Судя по автореферату автором осуществлена масштабная программа исследования по разработке эффективных методов получения широкого ряда как новых так и ранее известных циклопентаноидов. Предложенные методы основывались на получении оптически активных тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов из коммерчески доступного 1,3-циклопентадиена и его производных (5-триметилсилилциклопентадиена и диметилфульвена) путем последовательностью реакций из взаимодействия последних с дихлоркетеном, реакцию образующейся рацемической смеси 2-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-3-онов с оптически активным α -метилбензиламином, гидролиз, хроматографическое разделение образующихся бициклических лактам-аминалей, восстановление и, на завершающей стадии, гидролиз энантиомерно чистых амидов. Значительное внимание уделено изучению реакций гидроборирования-окисления, бромгидроксилирования, эпоксилирования и Принса синтезированных тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов и 2-(гидроксиметил)-*N*-фенилэтилциклопент-3-ен-1-карбоксамидов. Показано, что последние, в отличие от первых,

претерпевают превращения характеризующиеся высокой регио- и стереоселективностью, что позволило получить ряд оптически чистых соединений представляющих как самостоятельный интерес так и в качестве удобных синтетических предшественников в синтезе различных природных соединений и их аналогов. Изучены превращения 6-(триметилсилил)-тетрагидро-1H-циклопента[с]-фуран-1-она по лактоновому фрагменту, включающие кислотное расщепление и реакции восстановления; предложены способы синтеза оптически активных высокофункционализированных производных циклопентена. Показано, что реакция Принса с (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1H-циклопента[с]-фуран-1-оном в стандартных условиях протекает стереоспецифично с образованием [(3*aS*,4*S*,6*aR*)-1-оксо-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-4-ил]метилформиата, продукт гидролиза которого при действии ICl, дает 2-оксогексагидро-1*a*H-оксирено[3,4]циклопента[1,2-с]фуран-5-ил]метилацетат. Проведено систематическое исследование эпексидирования полученных бициклических и моноциклических аллилсиланов, выполнена оценка синтетической перспективности полученных продуктов данного превращения в синтезе оптически активных циклопентенолов и циклопентенонов и аналогов природных соединений. Проведен широкий ряд различных превращений по функциональным группам полученных производных циклопентена, направленных на формирование боковых цепей природных простаноидов. В результате обнаружен и изучен ряд новых превращений и предложены оригинальные подходы к синтезу оптически чистого метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂ и широкого ряда аналогов природных циклопентенонов.

Для большого числа проведенных превращений обнаружены не тривиальные химические результаты, каждый из которых заслуживает особое внимание. Так показано, что обработка [(1*R*,4*R*,5*S*)-2-({трет-бутил(диметилсилил)окси}метил)-4-триметилсилил]циклопент-2-ен-1-ил]метанола *m*-CPBA, приводит к образованию пентазамещенного производного с двумя дополнительными хиральными центрами - (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[трет-бутил(диметил)силоксиметил]-4-гидрокси-3-гидроксиметил-5-(триметилсилил)циклопентил-3-хлорбензоату. Для производных эфиров ((1*S*,4*S*)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил)метанола с альдегидной группой или активированной двойной связью при атоме углерода C-5 с *транс*-ориентацией относительно триметилсилильной группы обнаружено протекание циклопропанирования, индуцируемое фторид-анионом, приводящее к формированию бицикло[3.1.0]гексанового скелета. На примере метилового эфира 2-[5-{{трет-бутилдиметилсилил}окси}метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты предложена методология проведения внутримолекулярной реакция циклопропанирования. Обнаружено, что (1*R*,4*R*,5*S*)-4-

(триметилсилил)-5-(((триметилсилил)окси)метил)циклопен-2-енкарбальдегид при кипячении в толуоле в присутствии DBU превращается в (3*S*,4*S*,5*S*)-5-({[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил)-3-гидрокси-4-(триметилсилил)циклопент-1-ен-1-карбальдегид. Для всех новых превращений предложен механизм реакции.

Не смотря на краткость и сжатость обсуждения проведенного исследования в автореферате, обусловленное требованием, предъявляемого к его объему, он в полной мере позволяет судить, что соискатель выполнил академически скрупулезное исследование, которое на каждой стадии работы сопровождалось необходимостью поиска рациональных и эффективных химических подходов в решении поставленных задач и установления структуры получаемых соединений, характеризующиеся большим структурным разнообразием.

Следует отметить приятный стиль изложения автореферата: текст легко читается, идеи излагаются ясно и понятно без излишнего словесного нагромождения, логика безукоризненна. Минимум опечаток и неточностей усиливает общее благоприятное впечатление. Вместе с тем, как у человека, впервые ознакомившегося с настоящей работой, по некоторым моментам возникли вопросы или недопонимание:

1. Из текста автореферата, не совсем ясно, почему в случае эпексидирования 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 С, а не стереоселективное внутримолекулярное присоединение к двойной связи в карбоксенюляте А.

Результаты исследования прошли широкую апробацию на международных и всероссийских конференциях. Автором, 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.

Анализ содержания автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Гимазетдинова Айрата Маратовича представляет собой целостное и завершенное научное исследование, проникнутое внутренним единством, и результаты, полученные автором, не вызывают никаких сомнений.

Таким образом, диссертационная работа Гимазетдинова Айрата Маратовича «[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов» представляет собой законченный научный труд и по актуальности темы, методическому уровню, научной новизне, объему выполненных исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в п.п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3-Органическая химия.

д.х.н. (специальность 1.4.3 – Органическая химия)
ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии
Отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
раб тел.: (383)3308533; khariton@nioch.nsc.ru

24.01.2024


Харитонов Юрий Викторович

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 9
Телефон: (383)330-88-50, Факс: (383)330-97-52
e-mail: benzol@nioch.nsc.ru

Подпись в.н.с., д.х.н. Харитонova Юрия Викторовича удостоверяю:

ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН
кандидат химических наук

Бредихин Роман Андреевич


24.01.2024

