

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор химических наук, профессор

«23»



В.П. Захаров

2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

Диссертация «(3aR,6R,6aS)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[c]фуран-1-он: синтетический потенциал и использование в подходах к 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландину J₂» выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов.

В период подготовки диссертации соискатель Альмухаметов Айдар Зуфарович обучался в очной аспирантуре с 17.09.2015 по 16.09.2019 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уфимского Института химии Российской академии наук (с 22.01.2018 аспирантура Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук). С 01.09.2015 по 11.01.2016 г. работал в должности учителя химии Муниципального бюджетного образовательного учреждения Средней общеобразовательной школы № 95 г. Уфы, с 15.06.2016 по 28.04.2017 г. работал в должности ведущего химика-исследователя в лаборатории Общества с ограниченной ответственностью «Инновационные нефтехимические

технологии». С 01.04.2017 по 09.01.2018 работал в должности младшего научного сотрудника лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ РАН, с 01.05.2018 по 15.07.2019 работал в должности инженера лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН, с 15.07.2019 по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН.

В 2015 году Альмухаметов Айдар Зуфарович с окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет» в г. Уфе; освоил программу специалитета по специальности 020101 Химия с присвоением квалификация Химик.

Справка об обучении № 125, содержащая данные о сдаче кандидатских экзаменов по следующим дисциплинам: история и философия науки (химические науки) («отлично», 25.05.2016), английский язык («хорошо», 01.06.2016), и по специальности 02.00.03 – Органическая химия («отлично», 18.12.2017), выдана 25 марта 2021 г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением Уфимским федеральным исследовательским центром Российской академии наук.

Научный руководитель – Гимазетдинов Айрат Маратович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Альмухаметова А.З. является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства

Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Наиболее существенные научные результаты, полученные лично соискателем

Личный вклад автора заключается в анализе научной литературы по теме диссертации, планировании и выполнении синтезов, выделении и очистке синтезированных соединений, их идентификации современными методами физико-химического анализа, обобщении полученных данных, выявлении закономерностей и формулировании выводов, в подготовке публикаций по теме диссертационной работы. К наиболее существенным результатам работы соискателя относятся: выполненный полный асимметрический синтез 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂, циклического гомоаналога саркомицина А, выявление особенностей протекания реакции регио- и стереоселективного внутримолекулярного циклопропанирования циклопентановых аллилсиланов, содержащих в γ -положении к триметилсилильной группе ненасыщенного атома углерода с электронакцепторными заместителями под действием фторида тетрабутиламмония (ТВАФ), окисления *мета*-хлорнадбензойной кислотой ((1*R*,4*R*,5*S*)-2-(((*трет*-бутил(диметилсилил)окси)метил)-4-триметилсилил)цикло-пент-2-ен-1-ил)метанола, а также 1,5-миграция *трет*-бутилдиметилсилильной (ТБС) защитной группы при реакции олефинирования по Виттигу 2-(((1*S*,4*R*,5*R*)-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил)ацетальдегида.

Достоверность полученных результатов

Надежность и достоверность полученных результатов обеспечена воспроизводимостью экспериментальных данных и использованием современных физико-химических аналитических методов. Чистота новых полученных веществ и их строение доказано методами масс-спектрометрии, ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, в том числе, с применением двумерных корреляционных гомо- и гетероядерных экспериментов (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HMBSC, ¹H-¹³C HSQC).

Научная новизна полученных результатов

Впервые разработана и реализована схема полного синтеза оптически активного метилового эфира природного 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂ из (3aR,6R,6aS)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[c]фуран-1-она,

Обнаружены новые примеры реакций:

стерео- и региоселективного внутримолекулярного циклопропанирования циклопентановых аллилсиланов, содержащих в γ-положении к триметилсилильной группе ненасыщенного атома углерода с электронакцепторными заместителями, под действием фторид-аниона,

образования аномального пентазамещенного продукта с *транс*-расположением триметилсилильной группы при эпоксидировании ((1R,4R,5S)-2-(((трет-бутил(диметилсилил)окси)метил)-4-триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил)метанола *мета*-хлорнадбензойной кислотой в классических условиях,

регио- и стереоселективного оксигенирования кислородом воздуха при взаимодействии (1R,4R,5S)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-карбальдегида с 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU) по «карбанион-енолятному» механизму,

1,5-миграция по Бруку трет-бутилдиметилсилильной защитной группы с первичного на свободный вторичный аллиловый гидроксил в условиях олефинирования по Виттигу 2-((1S,4R,5R)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил)ацетальдегида фосфониевой солью 5-бромпентановой кислоты в присутствии NaHMDS в качестве основания.

Получены новые, ранее не описанные, хиральные циклопентан-, циклопентен- и триметилсилилциклопентеновые блоки, перспективные для синтеза биологически активных циклопентаноидов.

Практическая значимость и ценность результатов

Разработанная схема синтеза метилового эфира природного 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂, основанная на возможности селективного введения α-цепи реакцией олефинирования по Виттигу и ω-цепи 1,2-конденсацией с *транс*-1-йодгептеном, является универсальной, что позволяет получать новые циклопентаноиды ряда PGJ, представляющие интерес в создании новых лекарственных препаратов антиракового действия.

Предложены механизмы для:

внутримолекулярного циклопропанирования под действием TBAF, ключевой стадией которого является согласованное взаимодействие фторид-аниона с атомом кремния триметилсилильной группы и нуклеофильная атака по пространственно доступному для циклизации электронодефицитному γ-атому углерода. Показана общность реакции для построения соединений топологии бицикло[3.1.0]гекс-2-енов; 1,2-миграции TMS-группы с согласованным присоединением бензоатного фрагмента при реакции эпоксидирования с *мета*-хлорнадбензойной кислотой;

оксигенирования (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-карбальдегида через первоначальную енолизацию под действием DBU и последующее окисление карбаниона кислородом воздуха,

а также предложен вероятный маршрут миграции TBS-защитной группы через пентакоординированный интермедиат, движущей силой которого являются стерические факторы из-за *цис*-ориентации объемных заместителей в субстрате.

Описанные необычные превращения вицинально дизамещенных циклопентановых аллилсиланов расширяют синтетический потенциал и применение химии аллилсиланов в фундаментальных и прикладных исследованиях.

Полученные в процессе выполнения диссертационной работы новые хиральные моно- и бициклические циклопентаноиды, содержащие аллилсилановый, аллилспиртовый или еноновый фрагменты представляют синтетический интерес как самостоятельные объекты исследований в области циклопентановых антибиотиков, простагландинов E, D, F и H типов, а также карбануклеозидов.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертационной работы опубликовано 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, а также тезисы 4 докладов на конференциях.

Список статей:

1. Gimazetdinov, A.M. Some Aspects of Intramolecular Carbocyclization of Methyl (2*E*)-3-[(1*S*,2*R*,5*R*)-2-({*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)-methyl)-5-(trimethylsilyl)cyclopent-3-en-1-yl]prop-2-enoate and Its Derivatives / A.M.Gimazetdinov, **A.Z.Al'mukhametov**, L.V.Spirikhin, M.S.Miftakhov // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – V.53. – P. 836-845.
2. Gimazetdinov, A.M. Fluoride anion-induced intramolecular cyclopropanation of allylsilanes / A.M.Gimazetdinov, **A.Z.Al'mukhametov**, L.V.Spirikhin, M.S.Miftakhov // Tetrahedron Letters. – 2017. – V.58. – P. 3242-3245.
3. **Al'mukhametov, A.Z.** Synthetically useful chiral cyclopentenone blocks coupled with tetrahydro- and 2-oxotetrahydrofurans / **A.Z.Al'mukhametov**, A.M.Gimazetdinov, M.S.Miftakhov // Mendeleev Commun. – 2018. – V.52. – P. 362-363.
4. Gimazetdinov, A.M. Enantiopure vicinally trisubstituted all-*cis*-bis(hydroxymethyl)-cyclopentenols and their derivatives / A.M. Gimazetdinov, **A.Z. Al'mukhametov**, V.V. Loza, L.V. Spirikhin, M.S. Miftakhov // Mendeleev Commun. – 2018. – V. 28. – P. 546-547.
5. Гимазетдинов, А.М. Подходы к 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландину J₂. Новый ключевой блок на основе (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она / А.М. Гимазетдинов, **А.З. Альмухаметов**, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2019. – Т. 55. – №. 6. – С. 938-944.
6. **Al'mukhametov, A.Z.** A convenient synthesis of enantiopure (4*aS*,7*aR*)-1,4,4*a*,7*a*-tetrahydrocyclopenta[*c*]pyran-3,7-dione / **A.Z. Al'mukhametov**, A.M. Gimazetdinov, M.S. Miftakhov // Mendeleev Commun. – 2020. – V. 30. – P. 10-11.
7. Гимазетдинов, А.М. Промотируемое DBU окисление кислородом воздуха циклопентанового аллилсилана с γ -формильной группой / А.М. Гимазетдинов, **А.З.**

Альмухаметов, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2020. – Т. 56. – №. 2. – С.253-258.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Альмухаметова А.З. соответствует паспорту научной специальности 02.00.03 – Органическая химия, а именно пунктам: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Диссертация «(3aR,6R,6aS)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он: синтетический потенциал и использование в подходах к 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландину J₂» Альмухаметова Айдара Зуфаровича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, отрасль науки – Химические науки.

Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 40 человек. Принимало участие в голосовании 33 человека.

Докторов наук по специальности: 12

Членов диссертационного совета: 19

Рецензент: к.х.н., с.н.с. лаборатории фармакофорных циклических систем Шарипов Булат Тагирович.

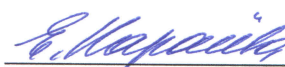
Результаты голосования: «за» – 33 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол №3 от «21» апреля 2021 г.

Председатель объединенного семинара УФИХ УФИЦ РАН, д.х.н.



Р.Л. Сафиуллин

Секретарь объединенного семинара УФИХ УФИЦ РАН, к.х.н.



Е.В. Карасева