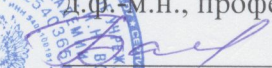


УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки Новосибирского  
института органической химии им.  
Н.Н. Ворожцова Сибирского  
отделения Российской академии наук  
(ИОХ СО РАН)

д.ф.м.н., профессор

 / Е. Г. Багрянская

« 26 » августа 2021 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

АЛЬМУХАМЕТОВА АЙДАРА ЗУФАРОВИЧА

«(3aR,6R,6aS)-6-(Триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[c]фуран-1-он:  
синтетический потенциал и использование в подходах к 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландину  
J<sub>2</sub>»

представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Одной из важных проблем современной органической химии является разработка эффективных схем полного синтеза фармакологически ценных природных соединений, в том числе, низкомолекулярных биорегуляторов, к которым относятся простагландины. Диссертант в своем оригинальном исследовании поставил задачу создания подхода к полному синтезу практически важного циклопентенонового простагландина J типа, а именно, 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>). Структурной особенностью этого типа простагландинов является наличие в боковой цепи системы двойных связей, сопряженной с карбонильной группой в положении C-11. В качестве базисного соединения выбран оптически активный 6-(триметилсилил)-тетрагидро-1H-циклопента[c]фуранон (бициклический аллилсилан), оригинальная схема получения которого из доступного 7,7-дихлоро-4-экзо-(триметилсилил)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она была предложена в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского института химии УФИЦ РАН. Следует отметить, что оригинальные исследования в области направленного синтеза простагландинов их биологически активных аналогов и производных успешно

проводятся на протяжении ряда лет в указанной лаборатории под руководством д.х.н., профессора Мифтахова М.С. и здесь достигнуты весьма значимые результаты. Особенно, в направлении обсуждаемой работы, следует выделить разработку оригинальных схем получения ряда практически ценных циклопентеноидов разнообразной структуры.

С этой точки зрения, диссертационная работа Альмухаметова Айдара Зуфаровича посвященная исследованию химических превращений оптически активных 6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов, включая изучение их новых превращений, направленных на разработку методов синтеза циклопентеноновых блоков бициклических структур разнообразного строения, а также целевого метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J<sub>2</sub>, представляется весьма **актуальной**.

Работа А.З. Альмухаметова выполнялась в соответствии с планами НИР УФИХ РАН в рамках госзадания (№№ Госрегистрации АААА-А20-120012090021-4 и АААА-А17-117011910032-4) и грантов РФФИ. Все это подчеркивает актуальность проведенного исследования.

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Текст работы изложен на 180 страницах и включает 104 схемы и 5 рисунков. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 236 научных работ.

Литературный обзор выполнен на тему «Строение и синтетический потенциал аллилсиланов» (42 стр.). Основное место в обзоре занимает классическое планомерное обсуждение химии аллилсиланов. При анализе материала литературного обзора автор демонстрирует разнообразие химических свойств аллилсиланов различного строения. В результате сделан вывод о высоком синтетическом потенциале аллилсиланов, что и получило развитие в самом исследовании автора. Обзор изложен с привлечением 195 литературных источников, из которых более половины опубликовано в нынешнем веке.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов» (36 стр.), состоящей из трех органично взаимосвязанных разделов. Первый раздел посвящен изучению синтетического потенциала бициклического аллилсилана – 6-(триметилсилил)-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуранона в плане восстановительной трансформации лактонного цикла. Здесь были синтезированы 4,5-региоизомерные альдегиды 3-триметилсилилциклопентенов и изучены их превращения. Следует отметить обнаруженный автором хемоселективный вариант «карбанион-енолятного» окисления, протекающий при катализе DBU с образованием 3-гидроксициклопентен-1-карбальдегида. Интерес представляет изучение превращений продуктов олефинирования ключевых альдегидов. Здесь следует выделить новый вариант построения функциональнозамещенных бицикло[3.1.0]гекс-2-енов – внутримолекулярное циклопропанирование аллилсилана

ненасыщенным гамма-углеродным атомом действием фторид аниона. Следующий, логически выверенный шаг, представляло изучение эпоксицирования *энт*-6-(триметилсилил)-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуранона и моноциклических гидроксизамещенных циклопентеновых аллилсиланов. Оба варианта эпоксицирования – с помощью *m*-хлорнадбензойной кислоты и генерируемого *in situ* диметилдиоксирана, позволили получить ряд ценных синтонов, а также данных по выбору реагента при последующих превращениях.

Полученные экспериментальные данные, касающиеся химических свойств 6-(триметилсилил)-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуранона, позволила автору перейти к реализации схемы полного синтеза метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J<sub>2</sub>. На этом пути автора ожидало несколько интересных сюрпризов, как, например, 1,5-миграция силильной защитной группы ко вторичному аллильному гидроксилу. В результате тщательного и аккуратно выполненного эксперимента, была реализована оригинальная схема полного синтеза метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J<sub>2</sub> в 14 стадий исходя из 6-(триметилсилил)-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуранона (общий выход 2.15%).

Обсуждение выполненного А.З. Альмухаметовым 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.

Представленная А.З. Альмухаметовым работа является завершенным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень. Диссертант провел оригинальное и плодотворное исследование, отличающееся цельностью, большим объемом информации и четкостью изложения.

Применение и умелое использование современных методов идентификации и анализа структуры органических соединений обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы. Выводы по работе сформулированы четко и отражают полученные результаты.

Поводов для принципиальной критики работа А.З. Альмухаметова не вызывает. Вместе с тем, по содержанию диссертации и автореферата возникли некоторые вопросы и

замечания:

1. По литературному обзору.
  - a) При представлении литературного материала в некоторых схемах отсутствуют выходы продуктов (стр. 18, 20, 21, 24, 34, 35, 36), что не совсем удобно для обстоятельного анализа приведенных данных.
  - b) стр. 25. Соединение называется эпи-виддролБ здесь же, вместо ссылки [119] должно быть [118].
  - c) стр. 25, что означает фраза «Использование различных кислот Льюиса или их промоторов (таких как фторид ион)...».
2. На стр. 53 приведена сноска на литературную ссылку, которая соответствует в списке литературы ссылке [223] (по порядку она должна быть [196]). Не понятно, в чем заключался глубокий смысл.

Указанные замечания не затрагивают сути работы и носят рекомендательный характер.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы на химическом факультете Московского Государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Иркутском институте химии СО РАН (Иркутск), Институте элементарноорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань).

По материалам диссертации опубликовано 7 научных статей в рекомендованных ВАК РФ журналах (Журнал органической химии – 3 статьи, Tetrahedron Letters - 1 статья и Mendeleev Communication – 3 статьи). Результаты исследования представлены в материалах Российских конференций молодых ученых-химиков.

#### **Заключение.**

Диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертация соискателя Альмухаметова Айдара Зуфаровича «(3aR,6R,6aS)-6-(Триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он: синтетический потенциал и использование в подходах к 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландину J<sub>2</sub>» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи по созданию оригинальных методов синтеза новых функционализированных хиральных соединений, вносящих значительный вклад и открывающих новые возможности в решение проблемы полного синтеза циклопентаноидов и других биологически активных веществ. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским

диссертациям и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 24.09.2013 г., с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ № 426 от 20 марта 2021 г., а её автор, Альмухаметов Айдар Зуфарович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утверждён на заседании семинара отдела медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН (НИОХ СО РАН) « 20 » августа 2021 г. (протокол № 6 от « 25 » августа 2021) присутствовали 29 чел. категории научный персонал).

Шульц Эльвира Эдуардовна,

д.х.н. (специальность 02.00.03 – Органическая химия), профессор (специальность органическая химия), заведующая лабораторией медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

E-mail: schultz@nioch.nsc.ru;

тел.: 8(383)330-85-33

Я, Шульц Эльвира Эдуардовна,

согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

Подпись:  Э.Э. Шульц

« 25 » августа 2021 г.

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

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

Тел.: 8(383)330-88-50

E-mail: egbagryanskaya@nioch.nsc.ru

Сайт: <http://web.nioch.nsc.ru>

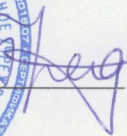
Подпись Шульц Э.Э. заверяю:

учёный секретарь НИОХ СО РАН

к.х.н.

« 26 » августа 2021 г.



 Р.А. Бредихин