

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу 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-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландину J₂», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

1. Актуальность темы диссертационной работы

Простагландины (PG) являются важным классом низкомолекулярных биорегуляторов, которые образуются в живых организмах в результате ферментативного окисления эйкозаполиеновых кислот. Основная роль PG у млекопитающих и человека заключается в поддержании гомеостаза. Они регулируют широкий круг физиологических процессов: вызывают сокращения и расслабления гладкой мускулатуры, участвуют в репродуктивной деятельности, влияют на кровоток, выполняют роль цитопротекторов при язвах на слизистых тканях, модулируют воспалительные процессы, индуцируют апоптоз, ингибируют репликацию вирусов и др.

Профиль биоактивности простагландиновой молекулы, в основном, зависит от типа PG. Особое внимание привлекают циклопентеновые простагландины J-типа, содержащие кросс-сопряженные ди- и триеноновые системы. Именно наличием сопряженной с C¹¹-карбонилем системы двойных связей и объясняется как присущая им биоактивность (антираковая, антивирусная и противовоспалительная), так и химическая нестабильность. Простагландин J₂ (PGJ₂) и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂ (15d-PGJ₂) легко преодолевают клеточный барьер и аккумулируются в ядре, ковалентно связываясь с сульфгидрильными группами протеинов ядра, что ведет к потере ими основных биохимических функций (проявление биоактивности). Также, связываясь с протеинами ядра, эти PG уменьшают концентрацию аминокислот, необходимых в биосинтезе новых клеток и материалов, тем самым ингибируется клеточный цикл, репликация вирусов и др. Кроме того, 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂, как селективный лиганд, ингибирует действие PPAR γ -рецепторов ядра, ответственных за транскрипцию генов, запуск воспалительных процессов, гипертензии и других функций клеточного ядра.

Как следует из диссертации большое количество работ посвящено биомедицинским исследованиям 15d-PGJ₂, однако статей по синтезу этого соединения несравнимо мало.

Конвергентные подходы к синтезу 15d-PGJ₂ и его производных, базирующиеся на использовании реакции альдольно-кетоновой конденсации енолята функционализированных циклопентеновых блоков с альдегидами-эквивалентами нижней цепи, являются наиболее практичными.

Развитие методологически новых и универсальных подходов к 15d-PGJ₂ представляется важной и актуальной задачей.

Работа выполнена в рамках госзадания Уфимского Института химии УФИЦ РАН (АААА-А20-120012090021-4 (АААА-А17-117011910032-4)), а также при поддержке гранта РФФИ (17-43-020326 p_a).

2. Основные результаты диссертационной работы, имеющие научную новизну, теоретическую и практическую значимость

Научная новизна представленной работы заключается в разработке нового синтетического подхода к природному 15d-PGJ₂ на базе оригинальных блок-синтонов, а также:

- индуцируемых фторид-анионом реакциях регио- и стереоселективного образования бицикло[3.2.0]гекс-2-еновых производных из соответствующих циклопентенилсиланов с активированной двойной связью и EWG-заместителем (СНО);

- стереоселективной 1,2-миграции TMS-группы при эпоксидировании ((1R,4R,5S)-2-(((трет-бутил(диметилсилил)окси)-метил)-4-триметилсилил)-циклопент-2-ен-1-ил)метанола мета-хлорнадбензойной кислотой с согласованным захватом на место мигрирующей SiMe₃-группы бензоатного остатка;

- синтезе циклического аналога гомосаркомицина А;

- получении синтетически полезных хиральных тетрагидро- и 2-оксотетрагидрофурансодержащих циклопентенонов, которые могут быть использованы в синтезе антибиотиков, поликетидов ацетогениновой серии и циклосаркомицина;

- промотируемом DBU стерео- и региоселективном окислении кислородом воздуха (1R,4R,5S)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(триметилсилил)-циклопент-2-ен-1-карбальдегида с образованием продукта С3-окисления;

- обнаружении 1,5-миграции TBS-защитной группы от первичного ко вторичному гидроксилу в реакции олефинирования по Виттигу all-cis-метил-(Z)-7-((1S,4R,5R)-4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ил)гепт-5-еноата илидом из трифенилфосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты.

Теоретическая значимость

Разработан конвергентный синтез природного 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ с использованием новых, оригинальных блоков, ключевой этап которого заключается в конденсации (E)-1-гептениллития с альдегидом.

Изучена реакция регио- и стереоселективного образования бицикло(3.2.0)гекс-2-еновых производных аллилсиланов, имеющая важное синтетическое значение, как способ построения циклопропанового фрагмента в циклопентане. Обнаруженная 1,2-миграция TMS-группы при окислении *мета-*

хлорнадбензойной кислотой аллилсилана с α -расположенной гидроксиметильной функцией расширяет синтетический потенциал аллилсиланов и позволяет получать новые хиральные функционализированные *all-cis* вицинально-тризамещенные циклопентеновые блоки.

Научно-практическая значимость работы

Полученные циклогомосаркомицин А, тетрагидро- и 2-оксо-тетрагидрофурановые производные циклопентена представляют синтетический интерес как самостоятельные объекты исследований в области получения циклопентановых антибиотиков, простагландинов E, D, F и H типов, а также карбануклеозидов.

3. Соответствие диссертационной работы заявляемой специальности

Диссертационная работа А.З. Альмухаметова соответствует заявляемой специальности «02.00.03 – Органическая химия». В ходе выполнения работы соискатель исследовал синтетический потенциал базисного (3aR,6R,6aS)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента(с)фуран-1-она в направлении к трансформированным блокам, пригодным для встраивания боковых цепей и создания системы кольцевого циклопентенона 15d-PGJ₂ и родственных соединений. При изучении химических свойств базисного блока и его производных были получены функционализированные, хиральные вицинально-тризамещенные циклопентенолы, на основе которых реализована новая схема полного синтеза метилового эфира 15d-PGJ₂, что отвечает пункту 1 «Выделение и очистка новых соединений», пункту 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», пункту 10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений» паспорта специальности «02.00.03 – Органическая химия».

4. Общая оценка содержания диссертационной работы, степени ее завершенности и качества оформления

Диссертационная работа изложена на 180 странице и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка литературы (236 наименований). Диссертация содержит 5 рисунков и 104 схемы.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В литературном обзоре собраны сведения по строению и синтетическому потенциалу аллилсиланов, сочетающих в своей структуре непредельный фрагмент с атомом кремния и обладающих уникальными свойствами. Представлены данные по реакционной способности этих своеобразных соединений. Наиболее систематизированы сведения, касающиеся реакций с различными

электрофильными агентами. Из других типов процессов наиболее подробно рассмотрены окислительные трансформации, имеющие наибольшее практическое значение.

Литературный обзор грамотно структурирован и проанализирован.

В главе 2 «Обсуждение результатов» изложены результаты выполненного исследования, осуществлен анализ строения впервые полученных веществ.

Введение к этой главе обосновывает важность получения корректной стереохимии хиральных циклопентановых синтонов, удобных для дальнейшей функционализации в направлении к перспективным хиральным блокам для циклопентаноидов из базисного (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она, а также пути выхода на его основе к метиловому эфиру 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ (15d-PGJ₂).

Были изучены реакции базисного (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента(с)фуран-1-она, направленные на разработку новых превращений и получение синтонов для биоактивных циклопентаноидов, с итоговой реализацией схемы полного синтеза природного 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ (15d-PGJ₂).

Исследована функционализация лактонной части и подготовка циклопентанового остова к поэтапному введению боковых цепей, изучены промотируемое DBU окисление кислородом воздуха циклопентанового аллилсилана с γ -формильной группой, индуцируемое фторид-анионом циклопропанирование метилового эфира (2*E*)-3-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(триметилбутилдиметилсилилоксиметил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил)проп-2-еновой кислоты, а также реакции эпоксидирования аллилового фрагмента циклопентановых силанов.

Дальнейшая работа заключалась в выборе оптимального сочетания выбранных путей функционализации лактонного и аллилсиланового фрагментов для синтеза метилового эфира природного 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂.

Реализована оригинальная схема полного синтеза метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂.

Глава 3 «Экспериментальная часть» содержит подробное описание экспериментальных методик синтеза, методов анализа, выделения, очистки и идентификации продуктов реакций, также приведены физико-химические характеристики новых соединений, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов, представленных в работе.

Выводы, четко сформулированные автором, полностью отражают результаты работы.

Список использованной литературы соответствует литературному обзору и обсуждению результатов исследования.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы экспериментальным материалом и подтверждены современными

физико-химическими методами исследований (ИК-спектроскопии, спектрометрии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии, элементного анализа и др.), корректно обсуждены с позиции современной органической химии и полностью отражают суть проделанной работы.

Диссертационная работа является завершенным научным исследованием, аккуратно оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

5. Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации

По материалам диссертации опубликовано 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в базу данных Scopus и Web of Science, а также тезисы 4 докладов на конференциях различного уровня.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

6. Вопросы и замечания по диссертационной работе и ее автореферату

Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы и ее автореферата нет, а имеющиеся сводятся к следующему:

1. В диссертации имеются опечатки, орфографические и синтаксические ошибки (с. 8, 10, 12, 14, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 51, 54, 60, 62, 65, 67, 78, 79, 82, 83, 86, 88).

2. С. 17 “Использование $\text{TiF}_4\text{-}(S)\text{-BINOL}$ комплекса позволяло получить требуемые изомеры с *ee* 95%”, принято обозначать энантиомерный избыток как 95% *ee*.

3. С. 55. При восстановлении лактона 1 образуется соответствующий диол с выходом 91%, который далее подвергается моносилилированию. Что образуется наряду с полученным диолом, или же оставшиеся 9% – это исходный субстрат? И был ли выделен полученный диол из смеси?

4. С. 56. По какой причине альдегид 9 в отличие от его региоизомера полностью трансформируется до соответствующего лактола?

5. С. 65, схема 81. Почему соединение обозначено как 10a?

6. TBAF и $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ – фторид тетрабутиламмония. Имеет смысл придерживаться какого-то одного обозначения или привести в списке сокращений оба варианта.

7. Заключение

Диссертационная работа Альмухаметова Айдары Зуфаровича «(3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(Триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он: синтетический потенциал и использование в подходах к 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландину J_2 » представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решены следующие научные задачи: разработан стратегически новый

подход к синтезу 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂, синтезированы новые функционализированные хиральные блоки, исследованы новые варианты построения структур функционализированных бициклов топологии [3.1.0]-гексанов и [3.3.0]-октанов, реакций «эпоксицирования-фрагментации» аллилсиланов, необычные реакции циклопропанирования, эпоксицирования и окисления при реакции эпимеризации.

В целом, по объему и уровню выполненных исследований, их научной новизне и практической значимости диссертационная работа Альмухаметова Айдара Зуфаровича соответствует требованиям 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 ее автор Альмухаметов Айдар Зуфарович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент
Чанышева Алия Рафаэлевна

«20» августа 2021

канд. хим. наук (02.00.03 – Органическая химия), доцент (02.00.03 – Органическая химия), доцент кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (УГНТУ)

E-mail: btmptf@mail.ru,

тел.: 8(347)243-19-35.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»
450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов 1.

E-mail: info@rusoil.net;

тел.: 8(347)242-03-70.

Сайт организации: <https://rusoil.net>

Подпись Чанышевой А.Р.

заверяю,

Проректор по научной и инновационной работе УГНТУ

канд. техн. наук



/ Р.У. Рабаев

«20» августа 2021