

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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-дезоксиде-^{12,14}-
простагландину J₂», представленную на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.03 Органическая химия

Разработка стереонаправленного синтеза природных соединений – одна из интереснейших и сложнейших задач современной органической химии. Большой интерес к таким исследованиям обусловлен как объективной логикой развития органической химии, так и требованиями современной фармацевтической промышленности, ориентирующейся на получение эффективных лекарственных препаратов. Поэтому поиск новых общих способов синтеза физиологически активных веществ становится необходимостью. В настоящее время практически любой тотальный синтез биологически важных молекул не обходится без ключевых стадий, включающих получение отдельных стереомеров. В области направленного синтеза таких физиологически активных соединений как простагландинов задачи «хирализации» занимают исключительное место. Разработка новых подходов к получению дешевых эффективных синтонов с целью использования в стереоселективном синтезе простагландинов, **важная и актуальная задача современной органической химии.** В последнее время наблюдается все возрастающий интерес к развитию методологии получения замещенных аналогов простагландинов, в связи с их широкой физиологической активностью. Однако, к началу исследований, проведенных в данной диссертационной работе, несмотря на целый ряд синтетических методов получения соединений этого типа, ощущалась нехватка оригинальных блок синтонов для разработки стратегического подхода к получению одного из важнейших представителей природных простагландинов – 15d-PGJ₂, содержащего кросс-сопряженные системы двойных связей, определяющие его широкую биологическую активность.

Диссертационное исследование является прямым продолжением работ по стереоселективному синтезу простагландинов с использованием циклопентановых синтонов, успешно осуществляемому в течении многих лет в Уфимском институте химии. Именно на пути трансформации аллилсиланов с выходом к новым структурам циклопентенолов аллилового типа, где легко можно использовать научный багаж в

области тонкого органического синтеза, автору удалось показать возможность селективного получения новых энантиомерно-чистых, перспективных для дальнейшего использования синтонов, традиционными подходами классической органической химии с привлечением доступных веществ. **Целью работы** было исследование синтетического потенциала (3aR,6R,6aS)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-она и его энантиомера, выход на прекурсоры биоактивных циклопентаноидов и синтез метилового эфира природного 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂.

В условиях имеющейся отечественной и международной конкуренции ему удалось разработать целый ряд новых, в значительной мере оригинальных и перспективных веществ и процессов. В диссертации он сгруппировал их в нескольких разделах обсуждения результатов, где вначале рассмотрены подходы к синтезу новых хиральных синтонов и их применение в следующей последовательности:

- синтез исходных циклических хиральных синтонов и изучение их синтетического потенциала,
- изучение способов гомологизации в лактонной части базисного блока и подготовка циклопентенового остова к поэтапному введению боковых цепей,
- промотируемое DBU окисление кислородом воздуха циклопентанового аллилсилана с γ -формильной группой,
- индуцируемое фторид-анионом циклопропанирование ненасыщенных циклопентеновых систем,
- реакции эпоксидирования аллилового фрагмента циклопентеновых силанов,
- ретросинтез и предварительный анализ возможных вариаций подхода к целевой структуре,
- выход к ряду синтетических эквивалентов и практическое осуществление различных подходов: из аллилсиланового лактола, из бициклического аллилового спирта, аллилсиланового диола.
- В заключительном разделе рассмотрен проведенный автором выход к главному синтетическому эквиваленту C и завершение полного синтеза метилового эфира 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂.

Объединяющим началом для этих направлений является использование Альмухаметовым хиральных циклических синтонов, которые теперь доступны в диастерео- и энантиомерно-чистом виде, что, как показал автор, открывает широкие возможности для получения ценных хиральных физиологически активных соединений.

Несомненным достоинством работы является богатый иллюстративный материал в виде многочисленных схем и рисунков, что существенно облегчает восприятие и анализ полученных диссертантом результатов.

Структура и объем работы. Диссертационная работа достаточно велика по объему, превышает средний статистический размер и изложена на 180 страницах машинописного текста, содержит 104 схемы, 5 рисунков и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и выводов. Список цитируемой литературы обширен и включает 236 наименования. Примечательно, что только десять ссылок относятся к отечественным авторам (более того, сотрудников УФИХа), что говорит не только о необходимости расширения отечественных исследований в данной важной области, но и актуальности и своевременности предпринятой диссертантом работы.

Диссертация начинается с введения, где сформулирована актуальность работы, её цель, научная новизна и практическая значимость, а также кратко рассматривается место данной работы в ряду других современных исследований по стереоселективному синтезу простагландинов.

Описанию результатов собственных исследований в диссертации традиционно предпослан **литературный обзор**, охватывающий 195 ссылок на работы преимущественно последнего десятилетия. Он посвящён анализу методов синтеза и современного синтетического потенциала аллилсиланов, где последовательно рассмотрены селективные реакции с разнотипными электрофилами, нуклеофилами и радикалами, протекающие при содействии катализаторов, так и без них, а также их эпоксирирование, циклопропанирование, окислительные и некоторые другие примеры. Особое внимание уделено применению ряда ключевых для диссертанта реакций аллилсиланов в синтезе физиологически активных веществ.

Хорошее знание автором текущей литературы в данной области позволило объединить материал по основным разделам, которые важны для анализа соответствующих разделов диссертации. Обзор достаточно, возможно даже излишне подробен, но недостаточно критичен, хотя, несомненно, его структура облегчает чтение и оценку основной главы диссертации, помогает понять формулирование целей исследований автора, степень новизны предлагаемых практических решений. В обзоре сбалансировано рассмотрены как классические работы более чем десятилетней давности, так и свежие оригинальные статьи по изучаемому направлению. Имеется и короткое заключение демонстрирующее оригинальность выбранного диссертантом

подхода и перспективность данного исследования.

К сожалению, можно отметить, что в данной части работы у автора нет единой схемы представления химических превращений. Так, например, в первой части обзора практически до стр. 38 и ссылки 172 отсутствуют данные о химических выходах изображаемых на схемах веществ. Также отсутствуют ссылки на большинство представленных на стр. 36 – 39 превращений (схемы 46 – 56). Кроме того, большой объем обзора неизбежно привел к тому, что ряд важных тем, например, аллилирование ненасыщенных карбонильных соединений проанализирован слишком кратко. Если автор, собравший большой и ценный литературный материал желает его опубликовать, то предстоит еще много работы, в том числе для выработки авторской сравнительной оценки имеющихся методов использования аллилсиланов. Это позволит более четко сформулировать и заключение к обзору.

В разделе «Обсуждение результатов» представлены результаты собственной работы Айдара Зуфаровича над поставленной задачей. Он состоит из нескольких основных частей, первая из которых посвящена разработке подходов к синтезу базисных соединений. Она включает синтез исходных хиральных синтонов и разработку их новых превращений, в частности проведение восстановительной трансформации лактонного цикла с образованием диола и последующее получение региоизомерных силильных моноэфиров. Отработав в дальнейшем реакции циклопропанирования, эпексидирования и фрагментации полученных ненасыщенных соединений и осуществив при этом выход к синтезу гомосаркомицина А, автор в заключительном разделе переходит к главной задаче – выборе оптимального сочетания путей функционализации лактонного и аллилсиланового фрагментов с целью перехода к целевому продукту. Проведенный ретросинтетический анализ указал несколько возможных путей, которые и предполагалось реализовать, поскольку *a priori* выбор оптимального пути был невозможен из-за многофункциональной реакционной способности аллилсиланов и пентаноидов. Первые попытки через аллилсилановый лактол, из бициклического аллилового спирта и аллилсилановый диол оказались невозможными. В результате был осуществлен синтетический подход из моноэфиров диола с переходом к аллиловому спирту, его удлинением по Виттигу с получением енолэфира и последующим окислением до сложного эфира. Этот эфир восстанавливали алюмогидридом до альдегида, который по Виттигу переводили в ключевой блок с готовой α -цепью. Дальнейшие превращения на пути продукту заключались после снятия защиты к введению фрагмента нижней цепи. Для этого проводили окисление

окисью хрома и заключительную конденсацию с литиевым производным соответствующего иодгептена. Последующие трансформации спиртовых групп завершили создание цепи сопряженной целевой молекулы метилового эфира природного простагландина. Постепенно, шаг за шагом, диссертант вел поиск удовлетворяющих его по результатам подходов к получению намеченных промежуточных соединений в энантиомерно-чистом виде, решая тем самым одну из важных задач современной синтетической медицинской химии. Весьма ценно, что автор во всех нестандартных превращениях, которые ему удалось осуществить в процессе изучения промежуточных ненасыщенных соединений предлагает свою интерпретацию механизма происходящих процессов. Это касается 1,2-миграции TMS-группы при окислении надбензойной кислотой, промотируемом DBU стерео- и региоселективном окислении кислородом воздуха, циклопропанирования индуцируемого фторид-анионом. Не все данные процессы служили конечной главной цели работы, но они явно оттеняют ход мыслей автора, показывают высокий уровень исследований и всех альтернативных процессов.

Экспериментальная часть содержит методики синтеза полупродуктов, проведения новых реакций. Данный раздел диссертации показывает большой объем работы, проведенной автором, его аккуратность и тщательность исполнения химического эксперимента. Стоит отметить привлечение комплекса современных инструментальных методов анализа для установления строения полученных соединений и обоснования сделанных выводов. Приведены детальные данные ^1H , ^{13}C -спектроскопии, в том числе с привлечением корреляционных методик, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии. Энантиомерная чистота всех контролировалась определением значений угла вращения плоскости поляризации света для отдельных стереомеров. **Достоверность полученных результатов** не вызывает сомнения.

Выводы в полной мере отражают результаты, полученные в рамках выполнения диссертационной работы.

Химическая новизна диссертационной работы Альмухаметова безусловна. Автором обнаружен необычный вариант регио- и стереоселективного оксигенирования циклопентенового альдегида в его аллилсилановом фрагменте с образованием гидроксиналя и предложен карбанион-енолятный механизм окисления. Интересен вариант стереоселективной 1,2-миграции TMS-группы при эпоксирировании [(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 SiMe_3 -группы бензоатного остатка. Практическое значение имеет также обнаруженное автором циклопропанирование циклопентенилсиланов с боковым EWG-заместителем и активированной двойной связью, индуцируемых фторид-анионом, приводящее в результате внутримолекулярных реакции к регио- и стереоселективному образованию бицикло[3.2.0]гекс-2-еновых производных.

В результате проведенного исследования, разработанная диссертантом стратегия позволила осуществить стереоселективный синтез практически ценного соединения – природного простагландина, что является серьезным научным и практическим достижением. Достаточно сказать, что промежуточные продукты, предшественники конечного вещества, в ряде случаев буквально «нашпигованны» хиральными центрами – их количество достигает 4-х (т.е. необходимо было работать с одним стереомером из 16 теоретически возможных). Получение в итоге именно определенного (+)-энантиомера, исключительно важно, поскольку именно он определяет широкую физиологическую активность целевого соединения.

Замечания по работе. *Можно отметить отсутствие литературных данных по удельному вращению целевого вещества, которое необходимо для сравнения с полученным эфиром J₂. В тоже время, принципиальных недостатков в диссертационной работе Айдара Зуфаровича нет. Кроме восхищения прекрасно проведенным тонким органическим синтезом, можно высказать лишь несколько пожеланий и отметить перспективы дальнейшего развития данной диссертационной работы. Так, кроме очевидного перехода на базе полученных хиральных синтонов к синтезу других простагландинов, получение которых каталитическими методами или иными методами невозможно, достаточно интересно попытаться по-иному использовать предложенную диссертантом схему, проведя стереоселективно меньшее количество стадий, т.е. исходить из рацемических синтонов с расщеплением промежуточных продуктов на более поздних стадиях. Для этого возможно осуществить, например, расщепление рацемических диола 5 или моноолов 6 и 7, либо лактола 11 с использованием доступных липаз. Возможно также, что использование липаз помогло бы разделить неразделимую смесь региоизомерных ацетатов 16 и 17. Также неплохим рацемическим субстратом может служить спирт 36. Другая возможность – это расщепление рацемических метиловых эфиров 96 или 98 доступными гидролазами (α -химотрипсин, липазы). Конечно, такие возможности пока чисто теоретические и требуют привлечения принципиально других методов, однако саму возможность такой химико-ферментативной альтернативы надо учитывать в*

дальнейшем, тем более, что ферментативные подходы, например, к десимметризации диолов, достаточно хорошо разработаны.

Итак, поскольку оппонент не имеет серьезных претензий к выполненной работе, хотел бы ограничиться указанием на некоторые недостатки письменного представления материала.

Так, в литературном разделе на схемах (например, схемы 52, 58, 64) неоднозначно изображены стереомеры продуктов и их численные значения. Неясно значение диастереомерной чистоты продуктов 44, 52. На схеме 68 речь идет о рацемизации, хотя процесс характеризуется эпимеризацией; отсутствует защитная группа на схеме 103. На схеме 29 обсуждаются карбокатионы, а на схеме показан сильнейший катион. Остается неясным утверждение автора, что различная стереохимия дигидроксилирования (схема 63) объясняется направляющим действием гидроксильной группы, находящейся вдали от реакционного центра. Отсутствует год издания монографии в ссылке 5. На стр. 49 обсуждение переходного состояния, изображенного на рисунке 1 сопровождается рисунком 2.

Достаточно велико в диссертации и количество грамматических ошибок, опечаток и несогласований (стр. 8, 12, 15-18, 21, 24, 28, 30, 34, 35, 37, 40, 75, 113). Можно отметить и ряд ошибочных и неудачных выражений – кабонильные соединения (стр. 18); асимметричной реакции (с.20), алил (с.24, 88), селеноформаты (с.31), рисинук (с.70), гидроксьная группа (с.152), типовые условия (с.68), повторы текста (с.30, 42).

Совершенно очевидно, что эти замечания относятся к форме написания диссертационного труда, и его изложению, а не к существу полученных результатов. Сделанные замечания, которые можно рассматривать как пожелания оппонента критического характера, не могут в целом повлиять на общую положительную оценку представленной к защите диссертационной работы. Она является законченным исследованием, а ее выводы не вызывают сомнений.

Использованные в работе новые оригинальные синтоны синтеза простагландинов согласно рейтинговым публикациям стали благодаря диссертанту общепризнанными в химическом сообществе соединениями для получения ценных продуктов тонкого органического синтеза. Несмотря на ограниченность круга российских читателей диссертационной работы достаточно большое число публикаций Альмухаметова приведет, как можно надеяться, к более широкому использованию этих соединений в органическом и элементоорганическом синтезе.

Заключение. В итоге можно констатировать, что поставленная перед автором цель работы полностью выполнена – реализована оригинальная схема полного синтеза метилового эфира природного 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, описаны оригинальные и синтетически полезные превращения циклопентаноидных аллилсиланов, синтезированы различные новые функционализированные хиральные синтоны и блоки. Результаты работы можно использовать для решения важных задач в области тонкого органического синтеза, в исследованиях полного синтеза циклопентаноидов и биологически активных веществ.

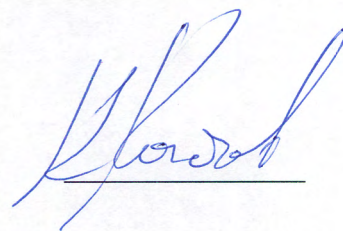
Результаты данного исследования оцениваются мною как ценный вклад в область тонкого органического синтеза и медицинской химии, а также достойное подтверждение высокого мирового уровня работ Уфимского института химии. В общем, рецензируемая диссертационная работа отличается идейной цельностью и тщательно выполненным большим экспериментальным объемом работы. Основные положения диссертации обоснованы, научная новизна работы также установлена. Автореферат и научные публикации автора отражают основное содержание диссертации.

Результаты проведенного А. З. Альмухаметовым глубокого и выполненного на современном уровне исследования заслуживают отличной оценки. Они, безусловно, нашли признание и получают дальнейшее применение и развитие в работах химиков, занимающихся вопросами стереоселективного синтеза. Результаты исследования найдут применение в многочисленной среде химиков органического профиля, с диссертацией целесообразно ознакомить институты: ИОФХ им. А.Е. Арбузова, ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, ИОХ РАН им. Зелинского, НИОХ СО РАН, химический факультет МГУ и другие.

На основании всего вышеизложенного можно утверждать, что Представленная работа по своей актуальности, новизне и важности полученных результатов и выводов, их достоверности и доказательности соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., а ее автор Альмухаметов Айдар Зуфарович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 Органическая химия.

Официальный оппонент

Кочетков Константин Александрович



« 25 » августа 2021 г.

д.х.н. (02.00.03 Органическая химия), главный научный сотрудник, заведующий лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН))

E-mail: const@ineos.ac.ru,

тел.: 8(499)135-50-33.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук 119991, ГСП-1, Москва, 119334, ул. Вавилова, 28.

E-mail: larina@ineos.ac.ru;

тел.: 8(499)135-92-02.

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru>

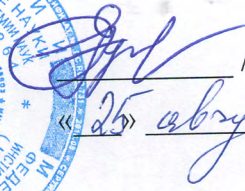
Подпись Кочеткова К.А.

заверяю,

ученый секретарь ИНЭОС РАН

К.Х.Н.



 / Е. Н. Гулакова
« 25 » августа 2021