

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
доктор биологических наук


В.В. Мартыненко

«28» марта 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам и карбапенемам» 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 Валиуллина Зулейха Рахимьяновна работала в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра

Российской академии наук в должности младшего научного сотрудника, затем научного сотрудника (с 16.11.2005 по 31.12.2016 г.). С 01.01.2017 г. по настоящее время работает в должности старшего научного сотрудника лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН.

В 2002 году Валиуллина З.Р. окончила химический факультет Башкирского государственного университета с присуждением квалификации «Химик. Преподаватель по специальности «Химия». В период с 16.11.2002 г. по 15.11.2005 г. обучалась в очной аспирантуре при Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук (ИОХ УНЦ РАН) по специальности 02.00.03 – Органическая химия. В 2008 г. под руководством канд. хим. наук Ивановой Надежды Александровны защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему: «Хиральные блоки для циклопентаноидов из D-рибозы» по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия (Химические науки) в диссертационном совете Д 002.004.01 при Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук. Решением Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации от 11.04.2008 г. № 15к/68 Валиуллиной Зулейхе Рахимьяновне присуждена степень кандидата химических наук (диплом ДКН № 062163).

Научный консультант – Мифтахов Мансур Сагарьярович, доктор химических наук (02.00.10 – Биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных соединений), профессор (02.00.03 – Органическая химия), главный научный сотрудник, заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Валиуллиной З.Р. является целостной, 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 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям.

В диссертационной работе содержится решение научной проблемы в области полного синтеза, включающее разработку оригинальных и практических ключевых блок-синтонов в рацемическом и хиральном вариантах на основе сахаров, аминокислот, 1,2-аддуктов дихлоркетена с 1,3-циклопентадиенами, фульвенами, имидами, и их использование в конвергентных подходах к циклопентаноидам и карбапенемам.

Наиболее существенные научные результаты, полученные лично соискателем

Личный вклад автора заключается в постановке целей и задач исследования, в анализе литературных данных, выполнении научных экспериментов, их описании, интерпретации и публикации полученных результатов. Все результаты, приведенные в диссертационной работе, получены либо лично автором, либо при его непосредственном участии. Автором развито новое комплексное научное направление в области полного синтеза, включающее разработку оригинальных и практических ключевых блок-синтонов в рацемическом и хиральном вариантах на основе сахаров, аминокислот, 1,2-аддуктов дихлоркетена с 1,3-циклопентадиенами, фульвенами, имидами, и их использование в конвергентных подходах к циклопентаноидам и карбапенемам. В ходе выполнения диссертационной работы автором разработан практический метод синтеза (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она, широко используемого в синтезе

простагландинов, циклопентеноновых антибиотиков, карбануклеозидов, проявляющих высокую противовоспалительную, противораковую, антивирусную и другие виды активности. Разработаны подходы к новой серии хиральных бициклических γ -лактонов на основе диастереомерных амидов, полученных оптическим расщеплением 7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она и 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином. Оптическим расщеплением рацемического 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином и последующими превращениями развиты новые подходы к практически важным эпоксилактону Кори, лактону Грико и их энантиомерам, а также реализована схема синтеза оптически активного Энтекавира. Осуществлен новый синтез метилового эфира Саркомицина А из легкодоступного [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена с циклопентадиеном через метил-(1*S**,2*S**,5*S**)-1-(гидроксиметил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата. Разработаны варианты синтеза ключевых предшественников и реализованы конвергентные схемы карбапенемов; предложены новые функционализированные блок-синтоны пирролидиновой, β -лактамной и меркаптоамидной структуры, представляющие интерес в поиске и развитии новых подходов к карбапенемам. Синтезированы новые карбапенемы, изучена их антибактериальная активность, среди них найдены аналоги, превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем, а именно, содержащие при C^3 фрагменты фурилмеркаптана и *N*-метилпиперазина. В ходе выполнения работы обнаружены ряд новых перегруппировок и превращений.

Достоверность полученных результатов

Высокая достоверность результатов достигнута благодаря тщательно проведенным экспериментам и применению современных физико-химических методов анализа ЯМР 1H и ^{13}C спектроскопии, включая

двумерные корреляционные эксперименты (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного и рентгеноструктурного анализа для установления структур впервые полученных соединений.

Научная новизна полученных результатов

Разработан новый подход к синтезу (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она внутримолекулярной циклизацией соответствующих α -галоидкетальдегидов, *in situ* генерируемых из смеси метил-5-дезоксид-5-бром(иод)-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофуранозидов и 5-дезоксид-5-бром(иод)-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофуранозы.

Впервые показана возможность селективного гидролиза метоксиацетальной защитной группы с сохранением изопропилиденовой в 2,3-ацетонио-*O*-метоксиацетатах D-рибозы.

Обнаружена новая перегруппировка метил-(2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-изопропилидендиокси-5-метилен-2-тетрагидрофурилацетата при действии 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) с образованием производного 2,2-диметил-1,3-диоксолена.

Осуществлен синтез ряда новых ценных блок-синтонов для простаноидов и карбануклеозидов – (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-(метоксикарбонилметил)-циклопентан-1-она, 2-гидрокси-2,3,3а,6а-тетрагидро-6*H*-циклопента[*b*]фуран-6-она, (1*R*,*S*,2*R*,*S*)-2-дихлорметил-5-оксо-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамидов, (3а*R*,6а*R*)-3-гидрокси-2-[(1*R*)-1-фенилэтил]-2,3,3а,6а-тетрагидро-циклопента[*c*]пиррол-1,6-диона.

Оптическим расщеплением рацемического 4-(1-метилэтилиден)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она с использованием (+)- α -метилбензиламина и последующим разделением трансформированных диастереомеров и удалением источника хиральности разработаны синтезы новых энантиомерных (+)- и (-)-6-(1-метилэтилиден)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-онов.

Разработаны новые подходы к практически ценным эпоксилактону Кори и его энантиомеру, лактону Грико и его энантиомеру, а также осуществлен новый синтез оптически активного Энтекавира на основе диастереомерных карбоксамидов, полученных оптическим расщеплением 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином.

Обнаружена новая иницируемая основанием перегруппировка–превращение (2*Z*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aS*)-6-бром(иод)-3,3-дихлор-2-{[(1*R*)-1-фенилэтил]имино}-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-4-ола в (1*R*)-*N*-[(1*aR*,2*aS*,4*Z*,5*aS*,5*bS*)-5,5-дихлоргексагидро-4*H*-оксирен-[3,4]циклопента-[1,2*b*]-фуран-4-илиден]-1-фенилэтанамин.

Внутримолекулярной циклизацией по Дикману метил-3-(*N*-(2-метокси-2-оксоэтил)ацетиамидо)пропаноата синтезирован предшественник азапирролидин-2-карбоксилат.

Обнаружена новая имин–иминного типа перегруппировка (*E*)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-1-(фуран-2-ил)метанимина в реакции с КН в термодинамически выгодный (*E*)-1-(4-метоксифенил)-*N*-[(фуран-2-ил)метил]метанимин.

Показано, что 2,3-дибром-2-метилпропанамиды в зависимости от используемого основания (NaH, *t*-BuOK, DBU) и соотношения реагентов селективно могут быть превращены в продукты внутримолекулярной циклизации и дегидробромирования.

Разработан новый подход к синтезу метил-(2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксазетидин-2-илоксалата, (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она – ключевых синтонов для получения карбапенемов на основе метил-(2*R*,3*R*)-3-{[(4-метоксифенил)-(3-метил-оксиран-2-ил)-карбонил]-амино}-2-оксопропаноата, (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метокси-фенил)-3-метил-*N*-(2-оксопропил)оксиран-2-карбоксиамида, полученных из *L*-треонина, бромметилметакрилата и β -металлилхлорида.

Показано, что при действии оснований (LDA, Na(Li)HMDS) и окисляющей системы (RuCl₃-NaIO₄) (2*R*,3*R*)-2-([(4-метокси-фенил)(3-метилоксиран-2-ил)-карбонил]-амино)-метил)акрилат претерпевает необычную фрагментацию с образованием (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метоксифенил)-3-метил-оксиран-2-карбоксамид.

Установлено, что органические основания (Et₃N, DIPEA) катализируют изомеризацию менее стабильного 4-нитробензил-(4*R*,5*S*,6*S*)-3-([(3*R*)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил]тио)-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-аза-бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилата в его термодинамически более стабильный 3'*S*-диастереомер.

Синтезированы новые C³-модифицированные карбапенемы, содержащие фрагменты фурилмеркаптана, тиопроизводных пантолактона, метилового эфира и амидов меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином.

Практическая значимость и ценность результатов

Полученные новые результаты и реакции вносят существенный вклад в развитие методологических аспектов химии циклопентаноидов и карбапенемов.

Внутримолекулярной циклизацией смеси метил-5-дезоксид-5-иод-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-*D*-рибофуранозиды и 5-дезоксид-5-иод-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-*D*-рибофуранозы разработан практичный синтез (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она, широко используемого в синтезе простагландинов, циклопентеноновых антибиотиков, карбануклеозидов и др.

Наведением хиральности в рацемическом 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-оне с использованием (+)- α -метилбензиламина с последующими превращениями осуществлены новые эффективные синтезы оптически активных лактона Грико, эпоксилактона Кори и их энантиомеров, имеющих важное практическое значение в синтезе

простагландинов, тромбоксанов A_2 и их аналогов.

Впервые синтезирована серия новых хиральных циклопентеновых блоков оптическим расщеплением с помощью (+)- α -метилбензиламина рацемического 7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она, последующим разделением диастереомеров и удалением источника хиральности.

В ходе изучения реакций электрофильной циклизации диастереомерных амидов из 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-она впервые выделены стабильные иминоэфиры (2Z,3aS,4S,6S,6aS)-6-бром(иод)-3,3-дихлор-2-{[(1R)-1-фенилэтил]имино}-гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-4-олы, которые при действии оснований подвергаются к ранее не описанной внутримолекулярной перегруппировке с образованием (1R)-N-[(1aR,2aS,4Z,5aS,5bS)-5,5-дихлоргексагидро-4H-оксирен-[3,4]циклопента-[1,2-b]фуран-4-илиден]-1-фенилэтанамина.

Реализован новый полный синтез оптически активного Энтекавира, включающий оптическое расщепление рацемического 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином с последующей разработкой эффективного подхода к экзометиленциклопентановым блокам через *in situ* генерируемые гидроксблокированные производные циклопентилуксусной кислоты.

Исходя из [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и циклопентадиена разработан подход к новому метил (1S*,2S*,5S*)-1-(гидроксиметил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилату на основе которого осуществлен синтез метилового эфира Саркомицина А.

Разработан синтетический подход к новой серии трициклических азиридинов на основе метил-2-азидо-3-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран-2-ил)-3-гидроксипропаноата и реакцией с водным HCl показаны возможности регио- и стереоселективного раскрытия азиридинового цикла.

Разработан короткий и хеморациональный путь синтеза α -метилен- β -лактамов, β -лактамов и β -бромметакрилоиламидов из 2,3-дибром-2-

метилпропанамидов с использованием разных оснований (DBU, *t*-BuOK, NaH).

На основе *L*-треонина, бромметилметакрилата и β -металлилхлорида разработан новый подход к метил-(2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксазетидин-2-илоксалату, (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-ону – ключевых синтонов в синтезе карбапенемов.

Промотируемым Zn алкилированием (2*R*,3*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил)-4-оксазетидин-2-ил-ацетата 1-{{(4-бромопент-2-ин-1-ил)окси}метил}-4-метоксибензилом синтезирован (3*S*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил)-4-{4-[(4-метоксибензил)-окси]-1-метилбут-2-ин-1-ил}азетидин-2-он – новый блок-синтон для карбапенемов.

В реакции (\pm)-4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3*H*)она с хиральным 4-нитробензил-(4*R*,5*R*,6*S*)-3-[(дифеноксифосфорил)окси]-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилатом обнаружено протекание кинетического оптического расщепления и выделение тиола со значением *ee* = 89%.

Синтезированы новые *C*³-модифицированные карбапенемы и в результате изучения их антибактериальной активности выявлены соединения, содержащие при *C*³ производные фурилмеркаптана, *N*-метилпиперазина, превосходящие по активности *in vitro* (по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) известные препараты Меропенем и Цилапенем.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертационной работы опубликованы **38** статей в журналах, рекомендованных ВАК, из них **37**, индексируемых в базах данных Scopus и

Web of Science, а также тезисы **44** докладов на международных и российских научно-практических конференциях, а также получен **1** патент РФ.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

– в научных изданиях, входящих в Международные базы данных (Scopus, WoS):

1. **Valiulluna Z.R.** Reaction of derivatives of the [2+2]-cycloadduct of dichloroketene and dimethylfulvene with ozone / **Z.R. Valiullina**, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov // Russ. J. Org. Chem. – 2024. – V. 60. – № 2. – P. 349–352.
2. **Valiullina Z.R.** Synthesis of (±)-Entecavir / **Z.R. Valiullina**, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov // Russ. J. Org. Chem. – 2024. – V. 60. – № 3. – P. 410–414.
3. **Валиуллина З.Р.** О катализируемых кислотами реакциях ацетонирования D-рибозы / **З.Р. Валиуллина**, Н.А. Иванова, Г.А. Шавалеева, Н.П. Ахметдинова, А.Н. Лобов, М.Ф. Абдуллин, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2023. – Т. 59. – № 4. – С. 454–465.
4. Н.К. Селезнева Синтез (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3-(1*R*)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)-азетидин-2-она / Н.К. Селезнева, А.М. Галеева, **З.Р. Валиуллина**, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2023. – Т. 59. – № 1. – С. 128–132.
5. **Валиуллина З.Р.** Синтез гидроксипролинмодифицированного по С-3 положению карбапенема / **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58. – № 11. – С. 1248-1252.
6. **Valiullina Z.** Synthesis and structure determination of diastereomeric carbapenems in the Ad_NE-reaction of (±)-4,4-dimethyl-3-mercaptodihydrofuran-2(3*H*)-one with chiral carbapenem enol phosphate / **Z. Valiullina**, A. Galeeva, A. Lobov, L. Khalilov, M. Miftakhov // Arkivoc. – 2021. – Part. 8. – P. 38-49.
7. **Валиуллина З.Р.** Дециклизация β-лактама в реакции Реформатского (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}-этил)азетидин-2-она с этил-4-бром-3-оксопентаноатом / **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, М.С.

- Мифтахов // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – № 9. – С. 1322-1328.
8. Галеева А.М. Промотируемые *t*-BuOK реакции 2,3-дибром 2-метилпропанамидов / А.М. Галеева, **З.Р. Валиуллина**, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – № 10. – С. 1457-1465.
9. Лоза, В.В. Аддукты дихлоркетена с 1,3-циклопентадиенами в синтезе биоактивных циклопентаноидов / В.В. Лоза, **З.Р. Валиуллина**, М.С. Мифтахов // Известия академии наук. Серия химическая. – 2021. – № 1. – С. 1-31.
10. **Валиуллина З.Р.** Региоселективная межмолекулярная циклизация метил-(*E*)-3-[(4*S*,5*S*)-5-ацетил-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-пропеноата / **З.Р. Валиуллина**, Н.А. Иванова, А.Н. Лобов, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 11. – С. 1798-1803.
11. Selezneva N.K. Base-determinant chemodivergent transformations of chiral 2,3-dibromopropanamide derivative / N.K. Selezneva, A.M. Galeeva, L.M. Khalilov, **Z.R. Valiullina**, M.S. Miftakhov // Mendeleev Commun. – 2020. – V. 30. – I. 3. – P. 313-314.
12. **Валиуллина З.Р.** Промотируемые первичными аминами дециклизационные превращения *n*-нитро-бензиловых эфиров карбапенемов / **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, А.Н. Лобов, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 2. – С. 290-295.
13. **Валиуллина З.Р.** Хиральные блоки для простаноидов топологии 7-оксабицикло[2.2.1]гептана / **З.Р. Валиуллина**, Н.А. Иванова, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 8. – С. 1223-1228.
14. **Валиуллина З.Р.** Низкотемпературные реакции хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты с литийпроизводным этилацетата и диметилмалонатом натрия / **З.Р. Валиуллина**, Л.С. Хасанова, А.М. Галеева,

- Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 11. – С. 1762-1767.
15. Хасанова Л.С. Новый азетидиноновый блок для карбапенемов / Л.С. Хасанова, **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, В.А. Егоров, Ф.А. Гималова // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 3. – С. 438-441.
16. **Валиуллина З.Р.** Синтез и *in vitro* антибактериальная активность новых C-3 модифицированных карбапенемов / **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, Ф.А. Гималова, Н.К. Селезнева, Л.С. Хасанова, А.Р. Мавзютов, М.С. Мифтахов // Журнал биоорганической химии. – 2019. – Т. 45. – № 4. – С. 412-418.
17. Selezneva N.K. Novel azetidiones for carbapenems and fragmentation in the allylamine precursor analogue / N.K. Selezneva, **Z.R. Valiullina**, L.S. Khasanova, F.A. Gimalova, R.Z. Biglova, M.S. Miftakhov // Mendeleev Commun. – 2018. – V. 28. – I. 2. – P. 131-132.
18. **Валиуллина З.Р.** (3*R*,4*R*)-3-[(1*R*)-1-{[*трет*-бутил(диметил)силил]-окси}этил]-4-оксоазетидин-2-ил ацетат в индуцируемых Zn и Sm реакциях замещения с метил 2-бромпропионатом и метил (2-бромметил)проп-2-еноатом. Необычное расщепление связи N^I-C^4 производного азетидин-2-она с миграцией метоксикарбонильной группы в подходах к карбапенемам и аналогам / **З.Р. Валиуллина**, Л.С. Хасанова, Н.К. Селезнева, Л.В. Спирихин, Ю.Н. Белоконь, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 7. – С. 1019-1026.
19. Селезнева Н.К. Бромметилакрилат, метилакрилат и глицин в синтезе функционализированных пирролидонов / Н.К. Селезнева, **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 11. – С. 1653-1656.
20. **Валиуллина З.Р.** Синтез β -лактама и аномальные минорные соединения в промотируемой (*i*-Pr)₂NEt реакции производного метилового эфира *N*-хлорглицина с дихлорацетилхлоридом / **З.Р. Валиуллина**, А.М.

- Галеева, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 10. – С. 1546-1548.
21. Vostrikov N.S. Synthesis of racemic Entecavir / N.S. Vostrikov, I.F. Lobko, **Z.R. Valiullina**, M.S. Miftakhov // Mendeleev Commun. – 2017. – V. 27. – I. 1. – P. 12-13.
22. **Валиуллина З.Р.** Необычное протекание «енолят-иминной» конденсации при подходе к β -лактамам / **З.Р. Валиуллина**, Ф.А. Гималова, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – № 5. – С. 772-773.
23. **Valiullina Z.R.** A short synthesis of the carbocyclic core of Entecavir from Corey lactone / **Z.R. Valiullina**, V.A. Akhmet'yanova, N.S. Vostrikov, M.S. Miftakhov // Mendeleev Commun. – 2016. – V. 26. – I. 1 – P. 9-10.
24. **Валиуллина З.Р.** Синтоны пирролидинового ряда для получения β -лактамов / **З.Р. Валиуллина**, А.Н. Лобов, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – № 3. – С. 370-375.
25. **Валиуллина З.Р.** Функционализированные β -лактамы на основе (*E*)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-1-(фуран-2-ил)метанимина и его иницируемая гидридом калия имин-иминная перегруппировка / **З.Р. Валиуллина**, Н.К. Селезнева, С.Л. Хурсан, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – № 7. – С. 958-963.
26. Ахметьянова В.А. Вициально дизамещенные циклопентены и циклопентеноны из (\pm)-7,7-дихлор-бицикло[3.2.0.]гепт-2-ен-6-она / В.А. Ахметьянова, Н.А. Иванова, **З.Р. Валиуллина**, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – № 3. – С. 337-342.
27. **Valiullina Z.R.** Tandem transformation of cyclopentene α,α -dichlorocarboxamides into epoxy lactones induced by γ -hydroxyl group. Short synthesis of Corey epoxy lactone and its enantiomer / **Z.R. Valiullina**, V.A. Akhmetyanova, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov // Tetrahedron Lett. – 2015. – V. 56. – I. 49. – P. 6904-6907.

28. **Валиуллина З.Р.** Галогениминолактонизация циклопентеновых α, α -дихлоркарбоксамидов. Тандемная перегруппировка иминолактонов в эпоксилактоны / **З.Р. Валиуллина**, В.А. Ахметьянова, Н.А. Иванова, А.С. Ерастов, Е.С. Мещерякова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – № 11. – С. 1558-1564.
29. Иванова Н.А. Хиральные блоки для синтеза циклопентаноидов из [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и диметилфульвена / Н.А. Иванова, Н.П. Ахметдинова, **З.Р. Валиуллина**, В.А. Ахметьянова, О.В. Шитикова, А.Н. Лобов, К.Ю. Супоницкий, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48. – № 3. – С. 442-449.
30. **Валиуллина З.Р.** Циклопентеноновые блоки для 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландин J₂ / **З.Р. Валиуллина**, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47. – № 2. – С. 192-195.
31. **Валиуллина З.Р.** Синтезы и окислительные превращения 6-(1-метилэтилиден)-3,3а,6,6а-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-она и его предшественников / **З.Р. Валиуллина**, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47. – № 2. – С. 196-203.
32. **Валиуллина З.Р.** Реакция (\pm)-7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)-бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она с озоном / **З.Р. Валиуллина**, К.С. Кислицина, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова, А.А. Фатыхов, Н.С. Востриков, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46. – № 7. – С. 1016-1018.
33. **Валиуллина З.Р.** Прямая конверсия (\pm)-4-(1-метилэтилиден)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она в дехлорированный γ -лактон / **З.Р. Валиуллина**, К.С. Кислицина, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46. – № 4. – С. 611-612.

34. Иванова Н.А. Синтез аддукта Дильса-Альдера (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она с изопреном. Вициально замещенные оксигенированные цикlopentanовые блоки / Н.А. Иванова, Н.П. Ахметдинова, **З.Р. Валиуллина**, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2009. – Т. 45. – № 11. – С. 1724-1726.
35. **Валиуллина З.Р.** Необычное превращение 4-(1-метилэтилиден)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она в реакции с озоном / **З.Р. Валиуллина**, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2009. – Т. 45. – № 11. – С. 1730.
36. Иванова Н.А. Синтез (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-(метоксикарбонилметил)циклопентан-1-она / Н.А. Иванова, **З.Р. Валиуллина**, О.В. Шитикова, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – № 3. – С. 343-347.
37. Ivanova N.A. Synthesis of (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-isopropylidene-cyclopent-2-ene-1-one via the intramolecular Reformatsky reaction / N.A. Ivanova, **Z.R. Valiullina**, N.P. Akhmetdinova, M.S. Miftakhov // Tetrahedron Lett. – 2008. – V. 49. – I. 43. – P. 6179-6181.

– в изданиях в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ:

1. **Валиуллина, З.Р.** Синтез предшественников карбапенемов на основе (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-ацетоксиазетидин-2-она и производных α -бромпропионовой кислоты / **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, Л.С. Хасанова // Вестник Башкирского университета. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 478-486.

– в патентах РФ:

1. Патент РФ № 2400478. Способ получения (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она / Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Ахметдинова Н.П., Мифтахов М.С. // Оpubл. 27.09.2010, Бюл. № 27.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Валиуллиной З.Р. соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки), 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»; 7 – «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»»; 8 – «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ».

Диссертация «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам и карбапенемам» Валиуллиной З.Р. рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

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 39 человека. Результаты голосования: «за» – 39, «против» – нет, «воздержались» - нет, протокол № 1 от 25.03.2024 года.

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



Хурсан С.Л.

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



Юсупова А.Р.