

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования



«Уфимский университет
науки и технологий»

д.ф-м.н., профессор

 Шарафуллин И.Ф.

"05" сентября 2024 г.

ОТЗЫВ

ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу *Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны*
на тему «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к
циклопентаноидам и карбапенемам», представленную на соискание ученой
степени доктора химических наук по научной специальности

1.4.3. Органическая химия

Актуальность темы диссертации

Предпочтительной на сегодняшний день стратегией в области полного синтеза является конвергентный подход. Именно благодаря конвергентности разработанная схема синтеза целевой молекулы может быть легко приспособлена для получения ее аналогов, что важно, как для изучения взаимосвязи «строение-свойство», так и для решения проблем, связанных с резистентностью вирусов и бактерий к существующим медицинским препаратам, решаемых внедрением новых аналогов. Поэтому разработка новых, более эффективных и универсальных способов получения блок-синтонов, развитие на их основе синтетических подходов к целевым

молекулам, в частности, циклопентаноидам и карбапенемам, на основе доступного сырья представляется **актуальным**.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Валиуллиной З.Р. построена классическим образом и включает введение, литературный обзор на тему «Синтез хиральных циклопентенонов», обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, а также список используемой литературы. Текст диссертации изложен на 354 страницах машинописного текста и включает 153 схемы, 34 рисунка и 2 таблицы. Список литературы содержит ссылки на 387 работ.

Во введении обоснованы актуальность работы, цель и поставленные задачи научного исследования, научная новизна, практическая значимость, личный вклад автора, а также апробация результатов работы.

Литературный обзор состоит из трех подразделов и включает вопросы синтеза и биологической активности ряда хиральных циклопентаноидов и создает предпосылки к последующим задачам по разработке подходов к синтезу новых, ранее не описанных производных циклопентаноидов из доступного сырья. Это говорит об умении диссертанта логично и грамотно обобщать данные, представленные в оригинальных источниках. Обзор литературы обобщает сведения из 194 источников и изложен на 54 страницах машинописного текста.

Вторая глава диссертационной работы посвящена обсуждению полученных результатов, является логическим продолжением литературного обзора, полностью отражает ход проделанной работы и выводы по диссертации.

В первом разделе главы 2 разработаны новые и практичные подходы к ключевым блок-синтонам в рацемическом и хиральном вариантах на основе D-рибозы, [2+2]-аддуктов дихлоркетена с 1,3-циклопентадиеном и диметилфульвеном, а также на их основе осуществлены полные синтезы метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира. При этом следует особо отметить успешное превращение доступных рацемических [2+2]-аддуктов

дихлоркетена с 1,3-циклопентадиеном и диметилфульвеном в новые, синтетически ценные хиральные циклопентансодержащие блоки с применением методов оптического расщепления и выходом к практически важному биоактивному соединению Энтекавиру.

Второй раздел главы 2 посвящен исследованиям в области карбапенемовых антибиотиков. Разработаны способы получения новых функционализированных производных пирролидина и азетидинона – ценных блок-синтонов, пригодных для синтеза карбапенемов и родственных структур. Осуществлены синтезы новых тиолсодержащих блоков, которые были использованы в синтез новых аналогов карбапенемов. В ходе получения нового карбапенема, содержащего фрагменты пантолактона, обнаружено протекание кинетического оптического расщепления и выделение тиола с высоким значением *ee* (89%). В результате изучения антибиотической активности полученных карбапенемов (по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) найдены аналоги, превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем.

В целом, вторая глава диссертации демонстрирует важные с научной и практической точек зрения результаты, подтверждающие успешность решения всех поставленных исследовательских задач. Также несомненным достоинством указанной главы диссертации является подробные обсуждения результатов по установлению особенностей структур синтезированных соединений с привлечением методов РСА, масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии, что говорит о высокой научной квалификации диссертанта.

В экспериментальной части приведены методики синтеза новых соединений, представленных в диссертационной работе. Материал представлен аккуратно и в удобной для восприятия форме. Постановка эксперимента и интерпретация полученных результатов также свидетельствуют о высоком научном уровне работы.

Список используемой литературы содержит 387 ссылок на работы в зарубежных и отечественных рецензируемых журналах, в том числе опубликованные за последние пять лет.

В целом, диссертационная работа соответствует поставленным целям и является законченным научным исследованием, соответствует требованиям ВАК.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы автора состоит в разработке новых подходов к блок-синтонам и синтезе циклопентаноидов, карбапенемов, что вносит существенный вклад в развитие методологических аспектов химии циклопентаноидов и карбапенемов.

В результате проделанной работы Валиуллиной З.Р. в полной мере разработаны новые подходы к синтезу целевых циклопентаноидов и карбапенемов:

- 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*-рибофуранозида и 5-дезоксид-5-бром(иод)-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-*D*-рибофуранозы;
- 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-тетрагидроциклопента[*c*]пиррол-1,6-диона;
- Разработаны синтезы новых энантиомерных (+)- и (-)-6-(1-метилэтилиден)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-онов и практически важным эпоксилактона Кори, лактона Грико;
- 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;

- Разработан новый подход к синтезу метил-(2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-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-метилоксиран-2-ил)карбонил]амино}-2-оксопропаноата, (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метоксифенил)-3-метил-*N*-(2-оксопропил)оксиран-2-карбоксамид, полученных из *L*-треонина, бромметилметакрилата и β -металлилхлорида;

- Синтезированы новые *C3*-модифицированные карбапенемы, содержащие фрагменты 2-фурилметантиола, тиопроизводных пантолактона, метилового эфира и амидов меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Научные положения, сформулированные в диссертационной работе Валиуллиной З.Р., обоснованы и в полной мере согласуются с современными представлениями в области органической химии. Выводы полностью отражают суть работы.

Строение синтезированных соединений надёжно доказано при комплексном использовании физико-химических методов (ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопия, а также COSY, HSQC, HMBC корреляционная спектроскопия, масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализы), что свидетельствует о **высокой степени достоверности полученных результатов.**

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения и выводы диссертационной работы. По материалам диссертации

опубликовано 38 статей из перечня ВАК РФ, получен 1 патент РФ на изобретение, 44 тезиса докладов на конференциях различных уровней.

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 элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань).

Соответствие диссертационной работы заявляемой специальности

Диссертационная работа соответствует заявленной специальности, а именно пункту 1 «Выделение и очистка новых соединений», пункту 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», пункту 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных соединений», пункту 7 «Выявление закономерностей типа «Структура-свойства»», пункт 8 «Моделирование структур и свойств биологически активных соединений» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

Замечания и пожелания по диссертационной работе и ее автореферату

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет, а имеющиеся носят частный и рекомендательный характер и никак не снижают ценности выполненного исследования.

1. Имеются ряд неудачных выражений на стр. 7 диссертации «...открываются...», на стр. 19 «...элегантный...», на стр. 20 «...проектов...»;

2. Что означает понятие «Мультиграммовое количество»?
3. Каким образом оценивалась эффективность схем синтеза целевых молекул?

Заключение

Диссертация З.Р. Валиуллиной является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют важное значение для науки и практики, вносят существенный вклад в развитие синтетических методов в области органической химии, а именно методов синтеза циклопентаноидов, карбапенемов и их предшественников. Выводы и положения работы достоверны и обоснованы. Диссертация по ее целям, задачам, содержанию, положениям, выносимым на защиту, соответствует заявленной специальности.

По результатам, полученным в диссертации опубликовано 38 работ в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и 44 тезиса доклада на конференциях различных уровней.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Подводя итог, можно констатировать, что рассмотренная диссертационная работа на тему «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам и карбапенемам» по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям (п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции)), а ее автор, Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам

и карбапенемам», автореферат и настоящий отзыв на диссертацию были заслушаны и обсуждены на заседании кафедры органической и биоорганической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», протокол № 8 от «2» сентября 2024 года.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой

органической и

биоорганической

химии, д.х.н., профессор



Талипов Рифкат Фаатович

Талипов Рифкат Фаатович, доктор химических наук, профессор.

Защитил докторскую диссертацию в 1998 году по специальности 02.00.03 – Органическая химия. Ученое звание профессора получил в 2000 году по кафедре биоорганической химии.

Должность: заведующий кафедрой органической и биоорганической химии.

Контактный телефон: +7(347) 229-97-07, e-mail: talipovrf@mail.ru

Сведения об организации:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (ФГБОУ ВО «УУНиТ»)

Адрес: ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450076

<https://uust.ru/>, телефон: +7(347) 229-96-46, e-mail: rector@uust.ru

Подпись Талипова Р.Ф.

заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета УУНиТ,

кандидат филологических наук, доцент



Ефименко Н.В.