

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны
«Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам и
карбапенемам»,

представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по
специальности 1.4.3. Органическая химия

Одной из главных проблем в фармацевтике является развитие резистентности у бактерий и вирусов к существующим лекарственным препаратам. Действенным подходом для решения данной проблемы является разработка и внедрение новых аналогов лекарств. В этом аспекте конвергентный метод является предпочтительной стратегией для полного синтеза новых модификатов. При этом, особая роль отводится разработке ключевых соединений и получению на их основе целевых фармакологически важных объектов. В связи с этим диссертационная работа Валиуллиной З.Р., посвященная многостадийному синтезу «строительных» блоков, а также получению на их основе биоактивных соединений, таких как циклопентаноиды, карбануклеозиды и карбапенемы, безусловно, является **актуальной и полезной**.

Представленные в автореферате результаты подчеркивают **научную новизну и практическую значимость** диссертационной работы. Практическую значимость диссертационного исследования представляют осуществленные полные и формальные синтезы биоактивных циклопентаноидов и карбапенемов, а также разработанные практичные подходы к их ключевым предшественникам. Полученные в работе новые результаты и реакции вносят существенный вклад в развитие методологии синтетической органической химии.

Особенно хочется отметить успешную трансформацию доступных рацемических [2+2]-аддуктов дихлоркетена с 1,3-циклопентадиеном и диметилфульвеном в новые синтетически ценные хиральные циклопентановые блоки с использованием метода оптического расщепления и выходом к практически важному биоактивному соединению – Энтекавиру. Также важным достижением исследования является разработанные методы синтеза новых функционализированных азетидиноновых, пирролидиновых блоков и тиопроизводных с использованием доступных аминокислот для последующего получения карбапенемов. Кроме того, важно отметить, что полученные карбапенемы показали более высокую активность на ряде бактерий, чем известные препараты –

Меропенем и Цилапенем.

Высокая достоверность полученных результатов достигнута в результате идентификации структуры всех синтезированных соединений физико-химическими методами: ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBSC, ^1H - ^{13}C HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного и рентгеноструктурного анализа.

Диссертация З.Р. Валиуллиной является завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему. Следует отметить, что работа выполнена в одной из немногих лабораторий, где проводится разработка полных синтетических путей к простагалидинам и другим фармацевтически важным прекурсорам и заслуживает большого уважения.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 38 статей в журналах, рекомендованных ВАК, а также получен 1 патент РФ на изобретение.

После прочтения автореферата имеется ряд *небольших замечаний*:

- 1) Схема 10. Если для соединений **35a** и **35b** из литературы известны конфигурации, то их следовало бы указать.
- 2) Схема 11. Не совсем понятно, как при конверсии 82% (условия *в*), выход вдруг оказался выше (87%).
- 3) Схема 18. Для продукта **81**, полученного в виде рацемата, с какой целью приведена конфигурация стереоцентра?
- 4) Фраза к Схеме 25 «удаление источника хиральности» видится не корректной, следовало написать, например «удаление вспомогательного хирального агента».
- 5) Схема 32. Почему в случае алкилирования соединения **128** бромметилметакрилатом не наблюдается образование продукта алкилирования по α -углеродному центру глицинового фрагмента?

Указанные замечания не являются принципиальными, не снижают качество и значимость выполненной работы.

В диссертационной работе **Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны** «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам и карбапенемам» разработаны практические и теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области современного

органического синтеза, а именно развито новое научное направление в области полного синтеза, включающее разработку оригинальных и практических ключевых блок-синтонов в рацемическом и хиральном вариантах и их использование в конвергентных подходах к циклопентаноидам и карбапенемам.

Представленная работа по своей новизне, научному уровню проведения исследований и полученным результатам соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, **Валиуллина Зулейха Рахимьяновна**, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Я, Ларионов Владимир Анатольевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

23.09.2024г

Ларионов Владимир Анатольевич,

доктор химических наук (специальность – 1.4.3. Органическая химия), ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией Стереонаправленного синтеза биоактивных соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Телефон: +7 (499) 135 5047

E-mail: larionov@ineos.ac.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

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

Подпись Ларионова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.



/Гулакова Е. Н./

23 сентября 2024 г.