

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
**Пермский федеральный
исследовательский центр
Уральского отделения
Российской академии наук
(ПФИЦ УрО РАН)**

ул. Ленина, 13а, г. Пермь, 614000
тел. (342) 212-60-08, факс (342) 212-93-77
E-mail: psc@permisc.ru, http://www.permisc.ru
ОКПО 48420579, ОГРН 1025900517378
ИНН 5902292103, КПП 590201001

19.09.2024 № 337/2181-532

на № _____ от _____

ОТЗЫВ

официального оппонента
Глушкова Владимира Александровича

на диссертацию Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны «Синтез ключевых
блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам и
карбапенемам», представленную на соискание ученой степени доктора
химических наук по специальности
1.4.3 – органическая химия.

Актуальность исследования.

Большое количество биологически активных соединений содержат в структуре функционализированный пятичленный цикл. Во многих из них можно наблюдать каркас, состоящий из аннелированных карбо- или гетероциклов. Среди этих соединений особое внимание заслуживают простагландины, циклопентеновые антибиотики, карбануклеозиды и карбапенемы, обладающие противовоспалительной, противораковой, антивирусной, антибиотической и другими видами активности. При этом многие из них труднодоступны из природных источников и могут быть получены только путем полного химического синтеза. Поэтому синтетические исследования по разработке эффективных вариантов синтеза ключевых

предшественников и на их основе новых циклопентаноидов и карбапенемов важны и востребованы. В связи с этим диссертационная работа Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны, посвященная разработке новых синтетических подходов к хиральным и рацемическим пяти- и четырехчленным карбо- и гетероциклическим системам, используемым в синтезе простаноидов, циклопентеноновых антибиотиков, карбануклеозидов и карбапенемов, безусловно, актуальна.

Научная новизна.

Циклизацией α -галоидкетоальдегидов, генерированных *in situ* из 5-дезоксигидрокси-5-бром(иод)-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-*D*-рибофуранозы (либо из метил-5-дезоксигидрокси-5-бром(иод)-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-*D*-рибофуранозидов) разработан новый синтез (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она (соединение 7; здесь и далее нумерация соединений в соответствии с диссертацией; в автореферате другая нумерация) с выходом 60%.

Обнаружена новая перегруппировка: раскрытие фуранового цикла в метил (2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-изопропилидендиокси-5-метилен-2-тетрагидрофурил-ацетате (33) при действии DBU с образованием производного 2,2-диметил-1,3-диоксолена (соединение 40).

Разработан синтез новых энантиомерных (+)- и (-)-6-(1-метилэтилиден)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов ((-)-68а и (+)-68б) путем оптического расщепления рацемического 4-(1-метилэтилиден)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она (1) с использованием (+)- α -метилбензиламина и последующим разделением диастереомеров (-)-66а и (+)-66б и удалением источника хиральности.

Осуществлен синтез ряда новых ценных блок-синтонов для простаноидов и карбануклеозидов: (2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-(метоксикарбонилметил)-циклопентан-1-она (31), (1*R*,*S*,2*R*,*S*)-2-дихлорметил-5-оксо-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамидов (соединения 92а,б), (3а*R*,6а*R*)-3-гидрокси-2[(1*R*)-1-фенилэтил]-2,3,3а,6а-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1,6-диона (93). Следует отметить, что карбануклеозиды

рассматриваются как одна из перспективных платформ для создания противовирусных препаратов против обезьяньей оспы, эпидемия которой в последнее время начинается в Западной и Центральной Африке.

Разработаны новые подходы к эпоксилактону Кори ((-)-121a) и его энантиомеру ((+)-121b), лактону Грико ((-)-120a) и его энантиомеру ((+)-120b), а также синтезирован оптически активный Энтекавир (124) на основе оптически активных карбоксамидов ((+)-125, (-)-125), полученных оптическим расщеплением 3,3-дихлор-3,3a,6,6a-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-она (126) с помощью (+)- α -метилбензиламина.

Обнаружена новая перегруппировка – превращение (2Z,3aS,4S,6S,6aS)-6-бром(иод)-3,3-дихлор-2{[(1R)-1-фенилэтил]имино}гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-4-ола ((+)-127, (-)-131) в (1R)-N-[(1aR,2aS,4Z,5aS,5bS)-5,5-дихлоргексагидро-4H-оксирен[3,4]циклопента[1,2-b]фуран-4-илиден]-1-фенилэтанамин ((+)-130) под действием основания.

Внутримолекулярной циклизацией по Дикману метил 3-(N-(2-метокси-2-оксоэтил)ацетамидо)пропаноата (1796) синтезирован метил 1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилат (1696), предшественник азапентациклопентадиенов.

Обнаружена имин-иминная перегруппировка (E)-N-[(4-метоксифенил)метил]-1-фуран-2-ил)-метанимина (197) в термодинамически более выгодный (E)-N-[(4-метоксифенил)-N-[(фуран-2-ил)метил]метанимин (207) под действием гидрида калия.

Изучены превращения 2,3-дибром-2-метилпропанамидов (211a,b) действием различных оснований (NaH, *t*-BuOK, DBU), приводящие, в зависимости от типа основания и соотношения реагентов, к разным продуктам внутримолекулярной циклизации и дегидробромирования.

Разработан новый подход к синтезу метил (2R,3R)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-ил оксалата (178), (3S,4S)-4-ацетил-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она (177) – ключевых синтонов для получения карбапенемов.

Синтезированы новые C³-модифицированные карбапенемы (295а,б-304а,б), содержащие фрагменты 2-фурилметантиола, тиопроизводных пантолактона, метилового эфира и амидов меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином.

Теоретическая и практическая значимость диссертации.

Автором разработаны принципиально новые синтетические подходы к хиральным и рацемическим циклопентановым, азетидиновым, пирролидиновым, тиолсодержащим блок-синтонам, являющихся исходными соединениями для получения практически важных циклопентаноидов и карбапенемов, что продемонстрировано, например, синтезом противовирусного препарата (+)-*Энтекавир* (124), метилового эфира антибиотика *Саркомицина А* (119) и новых карбапенемов (295а,б-304а,б).

Разработан практичный синтез (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она (7), широко используемого в синтезе простагландинов, карбануклеозидов и циклопентеновых антибиотиков.

Получен ряд новых хиральных циклопентеновых синтонов ((-)-66а-(-)-68а, (-)-66а-(-)-68а) оптическим расщеплением рацемического 7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она (1) (+)- α -метилбензил-амином с последующим разделением диастереомеров и удалением источника хиральности.

Осуществлены новые эффективные синтезы оптически активных лактона Грико ((-)-120а) и эпоксилактона Кори ((-)-121а) (и их энантиомеров), имеющих важное практическое значение в синтезе простагландинов, тромбксана А₂ и их аналогов.

Электрофильной циклизацией диастереомерных амидов из 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она ((+)- и (-)-125) получены стабильные иминоэфиры (2*Z*,3а*S*,4*S*,6*S*,6а*S*)-6-бром(иод)-3,3-дихлор-2-{[(1*R*)-1-фенилэтил]имино}-гексагидро-2*H*-циклопент[*b*]фуран-4-олы (127, 131), которые при действии оснований подвергаются ранее не описанной внутримолекулярной перегруппировке с образованием (1*R*)-*N*-

[(1a*R*,2a*S*,4*Z*,5a*S*,5b*S*)-5,5-дихлоргексагидро-4*H*-оксирен[3,4]циклопента[1,2-*b*]фуран-4-илиден]-1-фенилэтанамина ((+)-130).

Исходя из метил 2-азидо-3-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран-2-ил)-3-гидроксипропаноата (193), разработан синтетический подход к серии новых трициклических азиридинов (194, 195) и исследованы пути регио- и стереоселективного раскрытия их цикла.

Разработан рациональный путь синтеза α -метилен- β -лактама (175), β -лактамов (176, 214, 215, 219), β -бромметакрилоиламидов (216, 217) из 2,3-дибром-2-метилпропанамидов при действии различных оснований (NaH, *t*-BuOK, DBU).

На основе *L*-треонина, бромметилметакрилата и β -металлилхлорида предложен новый подход к метил (2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-ил оксалату (178), (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-азетидин-2-ону (177) – ключевым синтонам в синтезе карбапенемов.

Реакцией Реформатского (2*R*,3*R*)-3-((1*R*)-1-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил-4-оксоазетидин-2-ил ацетата (166а) с бромзамещенным ацетиленовым спиртом (276) был синтезирован новый блок-синтон для карбапенемов – (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 (171г) с выходом 56%.

Синтезирован ряд новых C^3 -модифицированных карбапенемов (295-298) и изучена их антибактериальная активность; среди производных, содержащих при C^3 остатки 2-фурилметантиола (296а) и *N*-метилпиперазина (297а) выявлены соединения, превосходящие по активности (по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) препараты сравнения Меропенем и Цилапенем.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их достоверность.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, в полной мере **обоснованы**. Диссертационное исследование выполнено с привлечением современных физико-химических методов анализа: ИК-спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализы, масс-спектрометрия, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, в том числе методик двумерной гомо- и гетероядерной корреляционной спектроскопии (COSY, NOESY, $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBSC, $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HSQC), что свидетельствует о **высокой степени достоверности полученных результатов**.

Диссертация объемом 354 страниц машинописного текста построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка литературы, списка сокращений и приложения. Диссертация содержит 153 схемы, 34 рисунка и 2 таблицы. Список литературы включает 387 источников российских и зарубежных авторов. В приложении приведены данные об антибактериальной активности некоторых из синтезированных соединений.

Литературный обзор на тему «Синтез хиральных циклопентенонов» (глава 1, страницы 18-73) посвящен методам получения оптически активных замещенных циклопентенонов. Наряду с «классическими» методами синтеза циклопентенонов (альдольная конденсация, тандемное присоединение нуклеофила и электрофила по сопряженной с $\text{C}=\text{O}$ группой $\text{C}=\text{C}$ связи; реакция Назарова, оптическое расщепление рацемических циклопентенонов и др.) в обзоре много внимания уделено более современным методам: реакция Паусона-Ханда, реакция (аза-) Морита-Бейлиса-Хиллмана, перегруппировка Пианкателли в асимметрическом и аза-вариантах; метатезис олефинов с помощью катализаторов Граббса, а также органокатализ в присутствии хиральных лигандов и их металлокомплексов. В целом, обзор построен логично, легко читается и содержит самую актуальную информацию. Чувствуется, что автор свободно владеет материалом по теме исследования. В конце литературного обзора следует вывод об актуальности выбранной темы и целесообразности ее разработки.

Центральная глава 2 (страницы 74-168) – обсуждение полученных результатов, состоит из трех основных частей.

Первый раздел обсуждения результатов посвящен разработке синтетических подходов к хиральным и рацемическим циклопентенонам и циклопентанонам, исходя из доступных D-рибозы, [2+2]-циклоаддуктов дихлоркетена с диметилфульвеном и циклопентадиеном.

Рециклизацией бромгидринов (18,19) или иодгидринов (20,21) действием цинковой пыли в бензоле разработан практичный синтез (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она (7). При этом были выделены и охарактеризованы бромциклопентенон 23, а также побочные продукты 22,25.

Также на основе D-рибозы был осуществлен синтез другого хирального синтона – (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-метоксикарбонилметилциклопентан-1-она (31), в ходе которого попутно была обнаружена новая перегруппировка енолэфира 33 в неопределенный ацетонид 40 с раскрытием цикла.

Далее в диссертации следует обсуждение химической модификации [2+2]-циклоаддуктов дихлоркетена с диметилфульвеном и циклопентадиеном (1 и 2, соответственно) в направлении синтеза циклопентаноидов.

Комбинация реакции Байера-Виллигера с восстановлением цинк-медной парой из бицикла 1 были получены новые прохиральные лактоны 63, 61. Оптическое расщепление исходного соединения 1 (+)- α -метилбензил-амином и последующие трансформации привели к новым оптически активным синтонам (-)-68а и (+)-68б. Озонолитические трансформации аддукта 1 и его производных протекают нехемоселективно, поэтому автором разработан альтернативный вариант окислительного расщепления тетразамещенной двойной связи бицикла 1 через эпоксипроизводное. В результате изучения окислительных превращений аддукта 1 и его производных синтезированы новые циклопентеноны (90, 92а,б, (-)-93).

Аналогично аддукту 1 бицикл 2 был трансформирован в новые рацемические и хиральные синтоны, а также практически важные лактоны

Кори и Грико. Из лактона Грико (+)-1206 был в несколько стадий синтезирован (+)-Энтекавир (124), действующее вещество противовирусного препарата Бараклюд. Весьма любопытна обнаруженная автором перегруппировка эпоксииминолактона 127 в эпоксилактон 130. Возможный механизм этого нового превращения обсуждается в работе на стр. 113-114.

Весьма впечатляет заключительная часть диссертации, а именно исследования по синтезу новых карбапенемов и их предшественников. Здесь Зулейха Рахимьяновна также добилась значительных результатов. Разработаны синтезы новых функционализированных β -лактамов, пирролидиновых и тиолсодержащих блоков для карбапенемов. В результате изучения промотируемых цинком и самарием реакции Реформатского ацетоксиазетидинона с бромэфирами α -бромпропионовой кислоты, 4-бромпент-2-ином синтезированы новые азетидин-2-оны 171г, 259, 266. На основе новых тиолсодержащих блоков получен ряд новых карбапенемов 295-304. В ходе синтеза производного 301 из тиолпантолактона (285) и карбапенеменолфосфата (164) было обнаружено протекание кинетического оптического расщепления.

В процессе выполнения работы Зулейха Рахимьяновна неоднократно встречалась с экспериментальными трудностями. Нередко запланированные реакции либо не шли, либо приводили к побочным продуктам (35,36,50,51,52, 72-75, 89, 99,226, 241,243,248,267 и др.). Если некоторые из них были ранее известны (например, продукты дегидратации рибозы 35,36), то остальные были идентифицированы автором работы.

Несмотря на различие в химической сущности объектов исследования, их объединяет то, что все они содержат в структуре пятичленные карбо- и гетероциклы с несколькими хиральными центрами. Это позволяет говорить о внутреннем единстве диссертации. Кроме того, здесь уместно отметить, что разработанные З.Р. Валиуллиной подходы к столь различным синтонам с асимметрическими атомами углерода говорят об универсальности автора как химика-органика.

Глава 3 (стр. 169-298) – экспериментальная часть, включает описание методик синтеза и выделения новых соединений, приведены их физико-химические и спектральные характеристики. Структуры всех синтезированных соединений доказаны с привлечением современных физико-химических методов анализа: ^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, данными элементного и рентгеноструктурного анализа.

Выводы (стр. 301-303) соответствуют поставленным задачам и целям проделанной работы. Поставленная автором **цель достигнута полностью, задачи успешно решены.**

По существу выполненной работы замечаний нет. Диссертация и автореферат построены логично, изложены хорошим научным стилем, аккуратно оформлены. Однако по прочтении возникли некоторые замечания и вопросы.

Замечания по автореферату

1. Редко, но встречаются опечатки (на стр. 16 автореферата, схема 11, ошибка в формуле соединения **39а,б**; стр. 20, под схемой 16: K_2CO_3 ; стр. 34: соединение **173** – металилбромид, а не металилхлорид; на стр. 42 - фармакологически).

Замечания по диссертации

Диссертация тщательно вычитана, однако все же замечены опечатки на стр. 66, 108, 125, 327.

Стр. 96, схема 2.21. Выход веществ при обработке смеси соединений **65а,б** в условиях в) составил 87% при конверсии 82% . Как это возможно?

Стр. 128. Хотелось бы уточнить, алкилировали метил N-ацетилглицинат *бромметилметакрилатом* (как в тексте) или *бромметилакрилатом* (как в схеме 2.52)? Такой же вопрос возникает на стр. 142,143: соединение **227** – это *метил бромметакрилат* или *метил α -бромметил-акрилат*?

Стр. 169. Очевидно, речь идет о сигналах остаточных протонов в дейтерированных растворителях, а не о сигналах δ_H в $CDCl_3$, ацетоне- d_6 и т.д..

Патентов могло бы быть и больше, учитывая актуальность тематики.

Вышеперечисленные замечания не имеют принципиального характера.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. (Только нумерация соединений различна в автореферате и в диссертации, что создает некоторые неудобства при разборе работы).

Основные результаты автора полностью опубликованы в 38 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, из которых 37 статей включены в международные базы цитирования Web of Science и Scopus; получен один патент РФ на изобретение; результаты работы доложены на 44 Международных и Всероссийских конференциях в Уфе, Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Севастополе, Репино, Абзаково.

Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 – органическая химия: п. 1 (выделение и очистка новых соединений), п. 2 (открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования), п. 3 (развитие рациональных путей синтеза сложных молекул), п. 7 (выявление закономерностей типа «структура – свойство») и п. 8 (моделирование структур и свойств биологически активных веществ).

Подводя итог, можно констатировать, что диссертационная работа Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам и карбапенемам» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научных задач, имеющих большое значение для современной органической химии, а именно развито новое комплексное научное направление в области полного синтеза, включающее разработку оригинальных и практичных ключевых блок-синтонов в рацемическом и хиральном вариантах, и их использование в конвергентных подходах к циклопентаноидам и карбапенемам. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация З.Р. Валиуллиной

отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, (в ред. Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 № 62), а сама Валиуллина Зулейха Рахимьяновна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 –органическая химия.

Официальный оппонент:

старший научный сотрудник

лаборатории биологически активных соединений.

«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук», филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»)

614068, г. Пермь, ул. академика Королева, 3; тел. 8-342-237-82-72, e-mail: info@itcras.ru, официальный сайт www.itcras.ru

e-mail оппонента: glusha55@gmail.com, тел. (342)-237-82-66.

доктор химических наук по специальности 02.00.03 –органическая химия,

доцент по специальности 02.00.03 –органическая химия,

Глушков Владимир Александрович

18 сентября 2024 г.

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Главный Ученый секретарь ПФИЦ УрО РАН, к. ф.-м. н.

А.Г. Вотина

19 сентября 2024 г.

