

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу 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

Одной из ключевых задач современной органической химии является разработка синтетических подходов, направленных на получение диверсифицированных наборов ключевых органических блоков, необходимых для синтеза соединений, перспективных для изучения их биологической активности. В этой связи, тема работы Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны, направленной на разработку методов синтеза циклопентеновых и циклопентаноновых блоков для циклопентаноидов, входящих в структуру многих лекарств и биологически активных соединений, и новых карбапенемов, перспективных для исследования их антимикробной активности, безусловно, является важной и актуальной.

Рецензируемая диссертация построена традиционным способом, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, библиографии, а также имеет одно приложение. Работа изложена на 352 страницах, список литературы включает 387 наименований.

Литературный обзор посвящен анализу имеющихся методов синтеза хиральных циклопентенонов, включая и использование хиральных предшественников природного происхождения, и асимметрический катализ, и расщепление рацемических смесей. Литературный обзор очень полезен, предоставляя подробное описание предшествующих диссертационному исследованию работ в этой области. На основании анализа литературных данных и поставлены конкретные задачи работы в части синтеза хиральных циклопентеновых и циклопентаноновых блоков.

Во второй главе приведены и подробно обсуждены результаты собственных исследований. Первая часть главы посвящена получению рацемических и хиральных синтетических блоков для циклопентаноидов с использованием большого набора разнообразных синтетических подходов. Оптически активные циклопентаноидные фрагменты широко встречаются в простагландинах, циклопентеновых антибиотиках и карбануклеозидах, что делает важной разработку эффективных методов их получения. В качестве базовых исходных соединений в этом разделе использовались доступные D-рибоза и [2+2]-циклоаддукт дихлоркетена и диметилфульвена. В последнем случае для получения оптически активных соединений использовалось оптическое расщепление рацемического циклоаддукта с использованием (+)- α -метилбензиламина. Разработанные автором методики

позволили получать целевые соединения с хорошими для столь сложных объектов выходами. Во всех случаях проведено сравнение новых подходов с опубликованными ранее в литературе, наглядно продемонстрировано превосходство первых. Некоторые из полученных циклопентановых синтетических блоков были успешно использованы для синтеза практически значимых метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира, в том числе, в энантиомерно чистом виде.

Во второй части Главы 2 подробно рассмотрены полученные результаты в области синтеза новых блоков для карбапенемов, включая подходы к ключевому бициклу и структурным типам боковых заместителей. В результате были разработаны оригинальные подходы, позволившие синтезировать набор С-3 замещенных карбапенемов, которые были протестированы на наличие противомикробной активности. Оказалось, что большинство протестированных соединений проявляет широкую антимикробную активность, подавляя рост и грамтрицательных, и грамположительной бактерий, а также грибка *Candida albicans*, и превосходя по активности применяющиеся в клинической практике карбапенемы Меропенем и Цилапенем.

Хотя, безусловно, исследования в этой важной области велись и ведутся различными группами в мире, ключевым отличием работы Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны является высокая систематичность проводившихся исследований, что позволило сделать важные заключения и выводы, а также выявить синтетические возможности и ограничения разработанных методик. Большое внимание было уделено изучению механизмов протекающих превращений, включая и выделение ключевых промежуточных соединений, и проведение квантово-химических расчетов. Учитывая, что абсолютная конфигурация соединений часто оказывает значительное влияние на их биологическую активность, особое внимание уделялось стереоселективности изучаемых превращений с целью получения индивидуальных стереоизомеров.

Синтетическая сложность поставленных Зулейхой Рахимьяновной задач, в сочетании с часто трудно прогнозируемой реакционной способностью функционализированных природных соединений, нередко приводили к практической не реализуемости запланированных превращений, или их протеканию с неприемлемо низкими выходами. Во всех случаях, автором были разработаны и успешно реализованы обходные варианты, что и позволило решить все поставленные задачи.

Немаловажно и то, что в процессе решения практически важных задач автором был обнаружен и тщательно изучен целый ряд необычных редких или вообще неизвестных ранее органических превращений, что является важным вкладом в развитие фундаментальных подходов в тонкой органической химии.

В экспериментальной части приводятся данные, необходимые для анализа

полученных автором результатов и проверки их достоверности. Высокая достоверность полученных результатов и выводов обоснована и применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, включая спектроскопию ЯМР с использованием различных методик, рентгено-структурный анализ, масс-спектрометрию высокого разрешения, ИК-спектроскопию, полярометрию, элементный анализ. Строение всех полученных соединений, включая определение их конфигурации, надежно установлено благодаря профессиональному применению всех перечисленных методов, в сочетании с использованием современных расчетных подходов.

Важным достоинством представленной диссертации является реализация систематического подхода, направленного на разработку эффективных стереоселективных методов синтеза ключевых блоков, которые могут быть использованы для получения сфокусированных библиотек целевых соединений, перспективных для изучения их биологической активности.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 38 статьях, опубликованных, в основном, в уважаемых отечественных журналах, преимущественно в Журнале органической химии и Mendeleev Communications, а также в двух статьях в Tetrahedron Letters и одной статье в Arkivoc. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о высокой оценке химическим сообществом работ автора и широкой апробации работы. Практическая значимость работы подтверждается получением одного патента РФ.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора, можно констатировать, что поставленные задачи полностью решены, цель работы достигнута. Представленные в работе научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными. Публикации полностью отражают содержание диссертации. Диссертация хорошо написана и содержит небольшое количество опечаток, связанных, в основном, с пропущенными запятыми. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

При прочтении диссертации и автореферата у меня возникли следующие вопросы и замечания:

1. Литературный обзор. Из схемы 1.7 и соответствующего текста не понятно, является ли соединение **22** рацематом или оптически активным. На схемах 1.10 и 1.11 следовало написать (\pm) -**35**, а не просто «**35**», чтобы подчеркнуть, что речь идет о рацемате. В разделах 1.2.1 и 1.2.3 стоило привести общие схемы реакции Паусона-Ханда и перегруппировки Пианкателли. На странице 62 неправильно указан номер «ацетонида **134**», по-видимому, автор заметила опечатку, поскольку номер

соединения подчеркнут, но почему-то не исправила. На странице 69 не удачная фраза «последний **257**», уж или «последний», или номер соединения.

2. Стр. 82. Возможный механизм образования спирта **24** стоило нарисовать.
3. Схема 2.34. Если соединение **119** было получено в виде рацемической смеси, а судя по использованным реагентам это так, нужно было связь из асимметрического центра изобразить в виде прямой линии, а не приводить структуру одного энантиомера.
4. Для асимметрического эпоксицирования аллильных спиртов широко используется система Шарплесса ($Ti(OiPr)_4/DET/TBHP$). Не рассматривался ли этот вариант для асимметрического эпоксицирования соединения **109**?
5. Стр. 119. Не удачная формулировка: «Этот вирус, являющийся одним из опасных инфекций...». Помимо ошибки в согласовании, нужно отметить, что вирус не может являться инфекцией, хотя и способен их вызывать.
6. При описании результатов биологических экспериментов лучше было использовать термин «антимикробная» активность, а не «антибактериальная», поскольку тестирование проводилось не только в отношении бактерий, но и грибка. Изучалась ли цитотоксичность проверенных на антимикробную активность соединений? Эти данные могли бы позволить выявить соединения, сочетающие антимикробную активность с низкой цитотоксичностью. Без этих данных невозможно оценить перспективность приведенных в Таблице 2.2 результатов.
7. Ссылки в списке литературы оформлены в несколько отличающихся стилях – часть начинается с названия статьи, а часть – с фамилии первого автора.

Видно, что все приведенные выше замечания носят технический или дискуссионный характер и не затрагивают существа работы.

Заключение

В работе соискателя Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны разработаны практические и теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области современного органического синтеза, а именно в создании эффективных методов синтеза практически важных гетероциклических синтетических блоков, востребованных в синтезе биологически активных соединений.

Представленная работа по своей новизне, научному уровню проведения исследований и полученным результатам соответствует требованиям 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.

Официальный оппонент:

Волчо Константин Петрович



«03» сентября 2024 г.

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор РАН, главный научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

E-mail: volcho@nioch.nsc.ru, тел.: 8 (383) 330-88-50.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9.

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru; тел.: 8 (383) 330-88-50. Сайт организации: <http://web.nioch.nsc.ru>.

Подпись Волчо Константина Петровича заверяю,

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

к.х.н.



/ Р.А. Бредихин

«03» сентября 2024 г.