

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

Актуальность работы. Значительную часть биологически активных веществ, как существующих в природе, так и синтетических, составляют соединения, содержащие в своей структуре функционализированный пятичленный цикл. К их числу относятся пропаноиды, карбануклеозиды, карбапенемы и другие, широко используемые в медицине. Практика показала, что наиболее эффективным в синтезе подобных структур является конвергентный подход с применением функционализированных блок-синтонов. Поэтому в современной органической химии значительное внимание уделяется разработке эффективных схем синтеза ключевых блок-синтонов и использованию их в направленном синтезе целевых соединений. Кроме того, доступность ключевых блоков позволяет легко получить их новые аналоги, что важно для решения проблем резистентности вирусов и бактерий к существующим лекарственным средствам.

В этой связи, диссертационная работа Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны, посвященная разработке синтетических подходов к функционализированным моно- и бициклическим циклопентеноновым, циклопентановым предшественникам циклопентаноидов, а также азетидиноновым, пирролидиноновым, тиолсодержащим блок-синтонам для карбапенемов, и последующего применения их в направленном синтезе целевых соединений, безусловно, является важной и **актуальной.**

Научная новизна диссертационной работы. Оценивая научную значимость исследования, необходимо отметить следующие моменты. Диссертантом на основе D-рибозы разработан новый синтез практически важного (4S,5S)-4,5-O-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она внутримолекулярной циклизацией 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. Впервые показана возможность селективного гидролиза метоксиацетальной защитной группы с сохранением изопропилиденовой в 2,3-ацетонидо-O-метоксиацеталах D-рибозы. В ходе поиска новых вариантов карбоциклизации производных D-рибозы обнаружена

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

В результате изучения превращений D-рибозы, [2+2]-аддуктов дихлоркетена с диметилфульвеном и 1,3-циклопентадиеном диссертантом 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. Оптическим расщеплением рацемического [2+2]-аддукта диметилфульвена и дихлоркетена с использованием (+)- α -метилбензиламина, 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 важным 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. В процессе исследования реакции электрофильной циклизации упомянутых выше карбоксамидов обнаружена новая инициируемая основанием перегруппировка – превращение (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*-циклопента[*b*]фуран-4-ола в (1*R*)-*N*-[(1а*R*,2а*S*,4*Z*,5а*S*,5б*S*)-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 азациклопентадиенов – метил-1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилат. Обнаружена новая имин-иминного типа перегруппировка (*E*)-*N*-[(4-метокси-фенил)метил]-1-(фуран-2-ил)метанимина в реакции с КН в термодинамически выгодный (*E*)-1-(4-метоксифенил)-*N*-[(фуран-2-ил)метил]метанимин.

Установлено, что 2,3-дибром-2-метилпропанамида в зависимости от применяемого основания (NaH, *t*-BuOK, DBU) и соотношения реагентов селективно

превращаются в различные по структуре продукты внутримолекулярной циклизации и дегидробромирования.

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-карбоксамиды, полученных из *L*-треонина, бромметилметакрилата и β-металлилхлорида.

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

Установлено, что менее стабильный 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-карбоксилат при действии органических оснований (Et₃N, DIPEA) изомеризуется в его термодинамически более стабильный 3'*S*-диастереомер.

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.

Краткая характеристика основного содержания диссертации.

Диссертационная работа Валиуллиной З.Р. изложена на 354 страницах машинописного текста, построена в традиционном стиле, состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, выводов, списка использованной литературы (387 ссылок), списка сокращений, приложения, содержит 153 схем, 34 рисунка и 2 таблицы.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи работы.

В первой главе представлен литературный обзор на тему «Синтез хиральных циклопентенонов», в котором проведен анализ текущего состояния исследований в

данной области. Рассмотрены и систематизированы методы получения хиральных циклопентенонов как из природных соединений, так и из ахиральных (или рацемических), включая асимметрический синтез и оптическое расщепление рацемических смесей. В заключении автор обобщает результаты анализа литературных данных и подчеркивает актуальность разработки новых эффективных методов синтеза циклопентеноновых блоков, а также их использования в направленном синтезе.

Вторая глава диссертационной работы посвящена обсуждению собственных результатов. Первый раздел главы 2 посвящен разработке синтетических подходов к функционализированным моно- и бициклическим циклопентеноновым, циклопентановым предшественникам циклопентаноидов, а также реализован полный синтез конкретных представителей – метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира. В качестве исходных соединений были выбраны легкодоступные хиральное (D-рибоза), а также рацемические соединения ([2+2]-аддукты дихлоркетена с диметилфульвеном и 1,3-циклопентадиеном). В результате изученных трансформаций последних диссертантом осуществлен синтез ряда новых ценных оптически активных и рацемических блок-синтонов для простаноидов и карбануклеозидов.

Одним из важных достижений работы является реализация оптического расщепления легкодоступных рацемических [2+2]-аддуктов дихлоркетена с диметилфульвеном и 1,3-циклопентадиеном с использованием (+)- α -метилбензиламина, в результате которой разработаны подходы к новой серии хиральных бициклических γ -лактонов. Последние стали базой для разработки новых практических подходов к синтезу ценных лактона Грико, эпоксилактона Кори и их энантиомеров, а также новых циклопентеноновых блок-синтонов. Разработанный практический синтез энантиомера лактона Грико явился предпосылкой для создания нового подхода к ключевым экзометиленциклопентанам и реализации схемы полного синтеза Энтекавира, используемого для лечения вируса гепатита В (HBV). Из легкодоступного [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена с циклопентадиеном осуществлен новый синтез метилового эфира Саркомицина А, антибиотика с противоопухолевой активностью.

Во втором разделе главы 2 разработаны подходы к функционализированным пирролидинам, азетидинонам и тиолам для карбапенемов, а также реализованы конвергентные схемы синтеза новых карбапенемов. Изучена антимикробная

активность полученных карбапенемов, при этом найдены аналоги, превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем.

Синтез биологически активных соединений, таких как циклопентаноиды, карбапенемы и их предшественники, являющиеся бициклическими структурами с несколькими функциональными группами и имеющих хиральные центры, является сложной задачей синтетической органической химии по ряду причин. Наличие разных функциональных групп усложняет синтез, поскольку необходимо учитывать совместимость реагентов и условий реакций для каждой функциональной группы. Создание конкретных стереоизомеров, сохранение конфигурации хиральных центров в ходе реакций и контроль над положением функциональных групп в молекуле требует тщательного планирования каждого этапа. Несмотря на все перечисленные сложности синтеза, автором успешно разработаны и реализованы эффективные синтетические подходы к целевым соединениям, уделяя внимание детальной подготовке как при разработке синтетической стратегии, так и при практическом выполнении синтеза.

В ходе выполнения работы обнаружены ряд новых, ранее не описанных перегруппировок и превращений, что вносит существенный вклад в развитие методологических аспектов химии циклопентаноидов и карбапенемов.

В главе 3 (экспериментальная часть) подробно описаны методики синтеза полученных соединений, выделения продуктов реакций, приведены физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений. 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 HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, данными элементного и рентгеноструктурного анализа.

Поставленная автором цель достигнута полностью, задачи успешно решены.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, в полной мере обоснованы, полученные результаты подтверждены экспериментальным материалом, современными физико-химическими методами анализа (ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, включая двумерные корреляционные эксперименты ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия и данные элементного и рентгеноструктурного анализа) и их достоверность не вызывают сомнения.

Диссертационная работа хорошо оформлена и грамотно изложена.

По теме диссертации Валиуллиной З.Р. опубликовано 38 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК, из которых 37 в изданиях, входящих в базы данных Web of Science и Scopus, а также тезисы 44 докладов в сборниках материалов всероссийских и международных конференций, получен 1 патент РФ на изобретение. Приведенные публикации достаточно полно отражают основное содержание диссертационной работы.

Автореферат по своей структуре и по сути изложения полученных результатов соответствует диссертации.

Вопросы и замечания по диссертационной работе и автореферату:

1. Полагаю, что важная и интересная реакция ацетализации D-рибозы нуждается в более подробном детальном изучении и обсуждении. Требуются дополнительные доказательства пространственного строения образующихся кеталей.

2. Биологическая активность новых полученных соединений, безусловно, не исчерпывается их антибактериальным действием и в этом направлении целесообразно провести дополнительные исследования.

3. В реферате не указана методика оценки относительной термодинамической стабильности полученного диастереомера (стр. 40, рис. 5).

Указанные замечания не являются принципиальными, не снижают качества и значимость работы.

Заключение

Представленная диссертационная 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»», п.8. «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ».

Диссертационная работа Валиуллиной З.Р. является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная проблема в области полного синтеза биологически активных соединений: разработаны эффективные подходы к практически значимым рацемическим, хиральным синтетическим блокам и на их основе развиты синтетические подходы к циклопентаноидам и карбапенемам.

В целом, диссертационная работа Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам

и карбапенемам» по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, полученным результатам и их достоверности соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (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:

Злотский Семён Соломонович

«20» сентября 2024 г.

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор, заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» («ФГБОУ ВО УГНТУ»).

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» («ФГБОУ ВО УГНТУ»). Почтовый адрес: 450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1; тел. 8 (347)242-08-54; e-mail: nocturne@mail.ru; сайт организации <https://rusoil.net/ru>

Подпись заведующего кафедрой «Общая, аналитическая и прикладная химия», д-ра хим. наук, профессора Злотского Семёна Соломоновича заверяю:

Проректор по научной и инновационной работе УГНТУ



 / И.Г. Ибрагимов

«20» сентября 2024 г.