

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.02, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16 октября 2024 г. № 135

О присуждении Валиуллиной Зулейхе Рахимьяновне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам и карбапенемам» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите «03» июля 2024 г. (протокол заседания № 132) диссертационным советом 24.1.218.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом № 370/нк от 20 декабря 2018 г.).

Соискатель – Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, 18 ноября 1979 года рождения. В 2008 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук по теме: «Хиральные блоки для циклопентаноидов из D-рибозы» в диссертационном совете Д 002.004.01 при Институте органической химии УНЦ РАН (ИОХ УНЦ РАН, ныне УфИХ УФИЦ РАН) по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия (диплом серия ДКН № 062163), научный руководитель к.х.н. Иванова Надежда Александровна.

В настоящее время Валиуллина З.Р. работает в должности старшего научного сотрудника лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (УфИХ УФИЦ РАН).

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Научный консультант – Мифтахов Мансур Сагарьярович, доктор химических наук (02.00.10 – Биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных

веществ), профессор (02.00.03 – Органическая химия), главный научный сотрудник, заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Злотский Семён Соломонович – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»:

Волчо Константин Петрович – доктор химических наук, 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»;

Глушков Владимир Александрович – доктор химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах оппонентов указано, что диссертация Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам и карбапенемам» представляет собой законченное научное исследование, в котором решена важная научная проблема в области полного синтеза биологически активных соединений, а именно – разработаны оригинальные и практичные ключевые блок-синтоны в рацемическом и хиральном вариантах, и на их основе развиты конвергентные подходы к синтезу циклопентаноидов и карбапенемов. Совокупность представленных результатов можно квалифицировать как научное достижение в области современного органического синтеза. Представленная работа по актуальности тематики, научной новизне, значению для науки и практики, объему и уровню соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор - Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ) (г. Уфа), в своем положительном отзыве, подписанном Галиповым Рифкатом Фаатовичем, доктором химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессором, заведующим кафедрой органической и биоорганической химии УУНиТ, утвержденном Шарафуллиным Ильдусом Фанисовичем, доктором физико-математических наук, профессором, проректором по научной работе УУНиТ, указала, что диссертация Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к

циклопентаноидам и карбапенемам» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области синтетической органической химии. Научная новизна диссертационного исследования заключается в создании эффективных методов синтеза новых, практически важных блок-синтонов для циклопентаноидов и карбапенемов и в развитии на их основе конвергентных подходов к конечным соединениям. Полученные научные результаты имеют важное значение для науки и практики, вносят существенный вклад в развитие синтетических методов в области органической химии. В заключении отмечается, что представленная работа «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам и карбапенемам» отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а ее автор, Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет **95** работ, в том числе по теме диссертации опубликованы **38** статей в журналах, рекомендованных ВАК, из них 37 статей в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, тезисы **44** докладов на международных и российских научно-практических конференциях, получен **1** патент РФ. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационной работы, представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, выносимые на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Valiulluna Z.R.** Reaction of derivatives of the [2+2]-cycloadduct of dichloroketene and dimethylfulvene with ozone / **Z.R. Valiullina**, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1134/S1070428024020180 // Russ. J. Org. Chem. – 2024. – V. 60. – № 2. – P. 349–352.
2. **Valiullina, Z.** Synthesis and structure determination of diastereomeric carbapenems in the $Ad_N E$ -reaction of (\pm)-4,4-dimethyl-3-mercaptodihydrofuran-2(3*H*)-one with chiral carbapenem enol phosphate / **Z. Valiullina**, A. Galeeva, A. Lobov, L. Khalilov, M. Miftakhov – DOI: 10.24820/ark.5550190.p011.437 // Arkivoc. – 2021. – Part. 8. – P. 38-49.
3. Selezneva, N.K. Base-determinant chemodivergent transformations of chiral 2,3-dibromopropanamide derivative / N.K. Selezneva, A.M. Galeeva, L.M. Khalilov, **Z.R. Valiullina**, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/j.mencom.2020.05.017 // Mendeleev Commun. – 2020. – V. 30. – I. 3. – P. 313-314.
4. **Валиуллина, З.Р.** Синтез и *in vitro* антибактериальная активность новых C-3 модифицированных карбапенемов / **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, Ф.А. Гималова Н.К. Селезнева, Л.С. Хасанова, А.Р. Мавзютов, М.С. Мифтахов – DOI:

- 10.1134/S0132342319040134 // Журнал биоорганической химии. – 2019. – Т. 45. – № 4. – С. 412-418.
5. Selezneva, N.K. Novel azetidiones for carbapenems and fragmentation in the allylamine precursor analogue / N.K. Selezneva, **Z.R. Valiullina**, L.S. Khasanova, F.A. Gimalova, R.Z. Biglova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/j.mencom.2018.03.005 // Mendeleev Commun. – 2018. – V. 28. – I. 2. – P. 131-132.
6. **Валиуллина, З.Р.** (3*R*,4*R*)-3-[(1*R*)-1-{*трет*-Бутил(диметил)силил]окси}этил]-4-оксоазетидин-2-ил ацетат в индуцируемых Zn и Sm реакциях замещения с метил 2-бромпропионатом и метил (2-бромметил)проп-2-еноатом. Необычное расщепление связи N^1-C^4 производного азетидин-2-она с миграцией метоксикарбонильной группы в подходах к карбапенемам и аналогам / **З.Р. Валиуллина**, Л.С. Хасанова, Н.К. Селезнева, Л.В. Спирихин, Ю.Н. Белоконь, М.С. Мифтахов – DOI: 10.7868/S0514749218070099 // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 7. – С. 1019-1026.
7. Vostrikov, N.S. Synthesis of racemic Entecavir / N.S. Vostrikov, I.F. Lobko, **Z.R. Valiullina**, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/J.MENCOM.2017.01.002 // Mendeleev Commun. – 2017. – V. 27. – I. 1. – P. 12-13.
8. **Valiullina, Z.R.** A short synthesis of the carbocyclic core of Entecavir from Corey lactone / **Z.R. Valiullina**, V.A. Akhmet'yanova, N.S. Vostrikov, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/J.MENCOM.2016.01.004 // Mendeleev Commun. – 2016. – V. 26. – I. 1 – P. 9-11.
9. **Валиуллина, З.Р.** Синтоны пирролидинового ряда для получения β -лактамов / **З.Р. Валиуллина**, А.Н. Лобов, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – № 3. – С. 370-375.
10. **Valiullina, Z.R.** Tandem transformation of cyclopentene α,α -dichlorocarboxamides into epoxy lactones induced by γ -hydroxyl group. Short synthesis of Corey epoxy lactone and its enantiomer / **Z.R. Valiullina**, V.A. Akhmetyanova, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/J.TETLET.2015.10.106 // Tetrahedron Lett. – 2015. – V. 56. – I. 49. – P. 6904-6907.
11. Иванова, Н.А. Хиральные блоки для синтеза циклопентаноидов из [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и диметилфульвена / Н.А. Иванова, Н.П. Ахметдинова, **З.Р. Валиуллина**, В.А. Ахметьянова, О.В. Шитикова, А.Н. Лобов, К.Ю. Супоницкий, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48. – № 3. – С. 442-449.
12. Ivanova, N.A Synthesis of (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-isopropylidene-cyclopent-2-ene-1-one via the intramolecular Reformatsky reaction / N.A. Ivanova, **Z.R. Valiullina**, N.P. Akhmetdinova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/J.TETLET.2008.08.017 // Tetrahedron Lett. – 2008. – V. 49. – I. 43. – P. 6179-6181.

На автореферат диссертации поступило 5 отзывов от:

д-ра хим. наук, ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук Ларионова Владимира Анатольевича; д-ра хим. наук, профессора, профессора кафедры общей, аналитической и

прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Султановой Риммы Марсельевны; д-ра хим. наук, профессора, заведующего лабораторией асимметрического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук Краснова Виктора Павловича, д-ра хим. наук, профессора, заведующей лабораторией медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Шульц Эльвиры Эдуардовны; д-ра хим. наук, профессора кафедры специальной химической технологии Института экосистем бизнеса и креативных индустрий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Зайнуллина Радика Анваровича.

В положительных отзывах на автореферат имеются следующие вопросы, замечания и пожелания:

- 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 стереогенного центра?
- 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?
- 6) Пробовали ли другие варианты окислительного расщепления тетразамещенной двойной связи соединения (\pm)-**33**?
- 7) стр. 29. Неудачное выражение ... алкилирование метилового эфира глицина **127** метилакрилатом, когда речь идет о реакции аза-Михаэля.
- 8) стр.5, «Оптическим расщеплением...и удалением источника хиральности...разработаны синтезы новых энантиомерных ... фуран-1-онов».
- 9) стр. 33, неудачен термин 'бензиламинный тип' **155**.
- 10) стр. 40, ошибка в формуле **213a**.
- 11) С чем связана диастереоселективность образования соединения **11**, поскольку исходные соединения являются смесью диастереомеров (стр. 12, схема 3)?
- 12) На схеме 8 представлен только Z-изомер **31**, по тексту указано Z,E-**31** (стр. 14).
- 13) Схема 11, опечатка в структуре соединения **39a,б**. (стр. 16).
- 14) На стр. 37 использована неудачная фраза. "... приводила к диастереомерной смеси (1:1) ациклических амидов **190**. Последний в условиях реакции ... трансформировался в смесь

...” Лучше звучало бы “Последняя ... трансформировалась...” поскольку речь идет о смеси амидов **190**, а не об индивидуальном амиде **190**.

15) В ходе получения амина **126a** не наблюдается ли образование третичного амина?

Во всех отзывах отмечается актуальность, научная новизна, достоверность сделанных выводов, практическая значимость, а также соответствие требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а также то, что автор диссертационной работы – Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор (02.00.03 – Органическая химия), заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» **Злотский Семён Соломонович** является ведущим специалистом в области химии циклических ацеталей и их гетероаналогов, в том числе автором статей по схожей тематике. Доктор химических наук по специальности 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» **Волчо Константин Петрович** является ведущим специалистом в области синтеза природных и биологически активных карбо- и гетероциклических соединений, а также медицинской химии. Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, доцент по специальности 02.00.03 – Органическая химия, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук **Глушков Владимир Александрович** является ведущим специалистом в области синтеза и исследования биологически активных азотсодержащих гетероциклических соединений.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ) (г. Уфа) на протяжении многих лет проводятся исследования, связанные с синтезом, модифицированием и изучением свойств карбо- и гетероциклических соединений.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый подход к синтезу (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она внутримолекулярной циклизацией соответствующих α -галоидкетональдегидов, *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;

впервые показана возможность селективного гидролиза метоксиацетальной защитной группы с сохранением изопропилиденовой в 2,3-ацетонидо-*O*-метоксиацеталах *D*-рибозы;

обнаружена новая перегруппировка метил-(2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-изопропилидендиокси-5-метил-2-тетрагидрофурилацетата при действии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) с образованием метил-3-(5-ацетил-2,2-диметил-1,3-диоксол-4-ил)пропаноата;

осуществлены синтезы новых ценных блок-синтонов для протаноидов 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*,2*S*,3*R*,4*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 оптическим расщеплением рацемического 4-(1-метилэтилиден)-7,7-дихлор-бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она с использованием (+)- α -метилбензиламина и последующим разделением трансформированных диастереомеров и удалением хирального вспомогательного агента;

разработаны новые подходы к синтезу практически важных эпоксилактона Кори и его энантиомера, лактона Грико и его энантиомера, а также **осуществлен** новый синтез оптически активного Энтекавира на основе диастереомерных карбоксамидов, полученных расщеплением рацемической смеси 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-онов с помощью оптически активного (+)- α -метилбензиламина;

обнаружена новая иницируемая 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;

разработан синтез нового предшественника карбапенемов – метил-1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилата внутримолекулярной циклизацией по Дикману метил-3-(*N*-(2-метокси-2-оксоэтил)ацетамидо)пропаноата;

обнаружена новая имин–иминного типа перегруппировка (*E*)-*N*-[(4-метоксифенил)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-карбоксамид, полученных из *L*-треонина, метил-2-(бромметил)акрилата 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-карбоксамид;

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.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что полученные в диссертационной работе новые результаты и реакции вносят существенный вклад в развитие методологических аспектов химии циклопентаноидов и карбапенемов, способствующих расширению возможностей направленного синтеза целевых циклопентансодержащих соединений и карбапенемов. В ходе выполнения работы реализована обширная программа ориентированных фундаментальных исследований по созданию эффективных методов синтеза широкого спектра новых хиральных и рацемических функционализированных циклопентаноидов, а также карбапенемов и их азетидиновых, пирролидиновых и тиолсодержащих предшественников. Впервые синтезирована серия новых хиральных циклопентеновых блоков оптическим расщеплением рацемического 7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она с помощью (+)- α -метилбензиламина, последующим разделением получившихся диастереомеров и удалением хирального вспомогательного реагента. Впервые выделены стабильные иминоэфиры (2*Z*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aS*)-6-бром-3,3-дихлор-2-{{[(1*R*)-1-фенилэтил]имино}-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-4-ол и (2*Z*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aS*)-6-иод-3,3-дихлор-2-{{[(1*R*)-1-фенилэтил]имино}-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-4-ол, которые при действии оснований подвергаются ранее не описанной внутримолекулярной перегруппировке с образованием (1*R*)-*N*-[(1*aR*,2*aS*,4*Z*,5*aS*,5*bS*)-5,5-дихлоргексагидро-4*H*-оксирен-[3,4]циклопента[1,2-*b*]фуран-4-илиден]-1-фенилэтанамина. В реакции (\pm)-4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3*H*)она с хиральным 4-нитробензил-(4*R*,5*R*,6*S*)-3-[(дифеноксифосфорил)окси]-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-аза-бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилатом обнаружено кинетическое оптическое расщепление рацемической смеси тиола, позволяющее выделить тиол с оптической чистотой *ee* = 89%. Разработан оригинальный подход к синтезу новой серии трициклических азиридинов на основе метил-2-азидо-3-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран-2-ил)-3-гидроксипропаноата и в реакции с водным HCl продемонстрированы возможности регио- и стереоселективного

раскрытия азиридинового цикла. Алкилированием (2*R*,3*R*)-3-((1*R*)-1-{[*трет*-бутил(диметил)силлил]окси}этил]-4-оксо-азетидин-2-ил-ацетата 1-[[4-бромопент-2-ин-1-ил]окси]метил]-4-метоксибензилом, под действием Zn, синтезирован (3*S*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{[*трет*-бутил(диметил)силлил]окси}этил)-4-{4-[(4-метоксибензил)окси]-1-метил-бут-2-ин-1-ил}азетидин-2-он – новый блок-синтон для карбапенемов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан практичный синтез (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она, широко используемого в синтезе простагландинов, циклопентеноновых антибиотиков и карбануклеозидов, внутримолекулярной циклизацией смеси метил-5-дезоксид-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-*D*-рибофуранозида и 5-дезоксид-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-*D*-рибофуранозы;

осуществлены новые эффективные синтезы оптически активных лактона Грико, эпоксилактона Кори и их энантиомеров, имеющих важное практическое значение в полном синтезе простагландинов, тромбосанов А₂ и их аналогов, наведением хиральности в рацемическом 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-оне (+)- α -метилбензиламином с последующими превращениями;

реализован новый полный синтез оптически активного Энтекавира, включающий оптическое расщепление рацемического 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином с последующей разработкой эффективного подхода к экзометиленциклопентановым блокам через *in situ* генерируемые гидроксидоблокированные производные циклопентилуксусной кислоты;

разработан подход к синтезу нового метил (1*S**,2*S**,5*S**)-1-(гидроксиметил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата, на основе которого **осуществлен** полный синтез метилового эфира Саркомицина А;

разработан короткий и хеморациональный путь синтеза α -метилен- β -лактамов, β -лактамов и β -бромметакрилоиламидов из 2,3-дибром-2-метилпропанамида с использованием различных оснований (DBU, *t*-BuOK, NaN);

разработан новый подход к метил-(2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-илоксалату, (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-азетидин-2-ону – ключевым синтонам в синтезе карбапенемов на основе *L*-треонина, метил-2-(бромметил)акрилата и β -металлилхлорида;

синтезированы новые *C*³-модифицированные карбапенемы и **изучена** их антибактериальная активность; **выявлены** соединения, содержащие при *C*³ производные 2-фурилметантиола, *N*-метилпиперазина, превосходящие по активности *in vitro* (по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) известные препараты Меропенем и Цилапенем.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

для экспериментальных работ структуры всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами: ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HMBSC, ¹H-

^{13}C HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного и рентгеноструктурного анализа.

Теоретическая часть работы построена на известных данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации;

идея работы базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по синтезу хиральных циклопентенонов, простагландинов, карбануклеозидов и карбапенемов;

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рекомендованных ВАК рецензируемых научных изданиях, в том числе с применением современных систем сбора и обработки информации (электронные базы данных Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate Analytics)).

Личный вклад соискателя состоит в разработке идеи конвергентных подходов к практически важным простагландинам, карбануклеозидам и новым карбапенемам на основе оригинальных хиральных и рацемических блок-синтонов, обеспечивших, в целом, новизну и эффективность в синтезе целевых соединений. Автором выполнена основная часть эксперимента, сбор и обработка литературных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, подготовка научных статей к публикации, апробация результатов исследований.

В ходе защиты и обсуждения диссертации официальными оппонентами и членами диссертационного совета были высказаны следующие **критические замечания и вопросы**:

1. Полагаю, что важная и интересная реакция ацетализации D-рибозы нуждается в более 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).
4. Литературный обзор. а) Из схемы 1.7 и соответствующего текста не понятно, является ли соединение **22** рацематом или оптически активным. б) На схемах 1.10 и 1.11 следовало написать (\pm) -**35**, а не просто «**35**», чтобы подчеркнуть, что речь идет о рацемате. в) В разделах 1.2.1 и 1.2.3 стоило привести общие схемы реакции Паусона-Ханда и перегруппировки Пианкательли. г) На странице 62 неправильно указан номер «ацетонида **134**», по-видимому, автор заметила опечатку, поскольку номер соединения подчеркнут, но почему-то не исправила. д) На странице 69 не удачная фраза «последний **257**», уж или «последний», или номер соединения.
5. Стр. 82. Возможный механизм образования спирта **24** стоило нарисовать.
6. 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.
7. Для асимметрического эпоксицирования аллильных спиртов широко используется

система Шарплесса ($Ti(OiPr)_4/DET/ТВНР$). Не рассматривался ли этот вариант для асимметрического эпоксицирования соединения **109**?

8. 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.
9. а) 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. б) 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.
10. Ссылки в списке литературы оформлены в несколько отличающихся стилях – часть начинается с названия статьи, а часть – с фамилии первого автора.
11. Замечания по автореферату: на стр. 16 автореферата, схема 11, ошибка в формуле соединения **39а,б**; стр. 20, под схемой 16: K_2CO_3 ; стр. 34: соединение **173** – метиллибромид, а не метиллихлорид; на стр. 42 - фармакологически.
12. Опечатки на стр. 66, 108, 125, 327.
13. Стр. 96, схема 2.21. Выход веществ при обработке смеси соединений **65а,б** в условиях в) составил 87% при конверсии 82% . Как это возможно?
14. а) Стр. 128. Хотелось бы уточнить, алкилировали метил N-ацетилглицинат *бромметилметакрилатом* (как в тексте) или *бромметилакрилатом* (как в схеме 2.52)? б) Такой же вопрос возникает на стр. 142,143: соединение **227** – это *метил бромметакрилат* или *метил α-бромметил-акрилат*?
15. 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..
16. Патентов могло бы быть и больше, учитывая актуальность тематики.
17. Слайд 15. Раскрытие четырёхчленного цикла аддукта диметилфульвена с дихлоркетеном протекает слишком в простых условиях, бензол и температура.
18. Колоночной хроматографией диастереомеры легко делятся?
19. Слайд 17. а) В случае озонирования **45а,б** и **46а** у вас озонируется боковая цепочка, а двойная связь в цикле не озонируется. Это реакция региоселективно протекает? б) В случае озонолиза лактона **48а** реакция протекает по циклу. Что за движущие силы заставляют протекать реакции по циклу или по внешней двойной связи?
20. Каков предполагаемый механизм образования эпоксимоноэфира? Миграция какой группы происходит?
21. В случае имин-иминного типа перегруппировка или изомеризация? Я бы отнесла это превращение к изомеризации.
22. Каков механизм действия карбапенемов на бактерии? Какова роль боковых цепей?
23. Насколько корректно называть оптическое расщепление, может корректнее было бы расщепление с получением оптически активных веществ?
24. У вас несколько структур с рентгеноструктурными данными. Мне хотелось узнать, вы

РСА энантиомерно чистых образцов снимали?

25. Не пробовали ацеталь **11** кипятить с Zn в бензоле для получения циклопентенона **4**, как в случае реакции с иодгидринами **14**, **15**, поскольку реакции должны пройти через одинаковый промежуточный интермедиат.

26. В условиях реакции восстановительного дехлорирования соединения **2**, то есть цинк в ледяной уксусной кислоте и цинк в MeOH в присутствии NH₄Cl происходит у вас окислительное циклорасширение. Вы считаете, что роль окислителя играет кислород воздуха? Вы не изучали роль цинка в этой реакции? Вы не пробовали обрабатывать реакцию с соединением **2** просто с кислородом, без цинка, прошла бы в этом случае реакция?

27. С какой целью привели угол вращения энантиомерных лактонов, синтезированных не вами, тем более у них большое различие в углах вращения (эта схема 10 в автореферате, соединения **35a**, **35b**)? Я считаю, что не стоило это приводить.

28. Вы пишете в автореферате «описанная перегруппировка енолэфира **18** в **21** не имеет прецедентов, и возможный постадийный маршрут образования последнего обсуждается в диссертации». Я считаю, что некорректно писать не имеет прецедентов и тут же писать далее «возможный постадийный маршрут образования последнего обсуждается в диссертации».

29. Вы пишете в автореферате, что наличие сложноэфирной электроноакцепторной группы в структуре енолэфира **18** влияет на перегруппировку. И при отсутствии такой группы в структуре иодида **22** получаете енолэфир **23**. Это очевидные вещи, наличие любой электроноакцепторной группы повлияло бы на ход реакции. Можно было не приводить получение енолэфира **23**, где отсутствует в структуре электроноакцепторная группа.

Соискатель согласился с замечаниями 4б, 4г, 4д, 6, 8, 9а, 11, 12, 15, 16 на остальные ответил и привел собственную аргументацию (вопросы 1-4а, 4в, 5, 7, 9б, 10, 13, 14, 17-29).
 Ответ на вопрос 1. Детальное изучение реакции ацетализации D-рибозы и установление пространственного строения образующихся кеталей с применением спектров ЯМР ¹H и ¹³C с использованием {¹H, ¹³C} HSQC, {¹H, ¹³C} HMBC, {¹H, ¹H} COSY, {¹H, ¹H} NOESY корреляционных спектров, масс-спектрометрии обсуждены в наших работах, ссылка на которых приводится в диссертации:

1) О катализируемых кислотами реакциях ацетонирования D-рибозы / З.Р. Валиуллина, Н.А. Иванова, Г.А. Шавалеева, [и др.] // Журнал органической химии. – 2023. – Т. 59. – № 4. – С. 454–465.

2) Установление возможности образования внутримолекулярных водородных связей в изопропилиден-D-рибофуранозиде и их 5-(4)-гидроксипроизводных методом ЯМР ¹H / О.В. Шитикова, Н.А. Иванова, З.Р. Валиуллина [и др.] // Журн. орг. химии. – 2007. – Т. 43. – № 6. – С. 817-821.

Ответ на вопрос 2. С замечанием согласна. Это первичная оценка антимикробной активности синтезированных соединений. Для дальнейшего «продвижения» активных образцов необходимо провести дополнительные исследования.

Ответ на вопрос 3. С замечанием согласна. Из-за необходимости сокращения объёма реферируемого материала в автореферате методика оценки относительной термодинамической стабильности полученного диастереомера не указана, но в диссертации она приводится (расчет выполнен в приближении B3LYP/6-311+G(d,p) в стандартных условиях (298.15°K, 1 атм) в программе Gaussian).

Ответ на вопрос 4. а) Соединение **22** является рацематом. в) С замечанием согласна. Реакция Паусона-Ханда и перегруппировки Пианкателли впервые описаны еще в 1970-х годах, и их механизмы остаются неизменными, несмотря на различные варианты применения, включая ассиметрические синтезы. Поэтому посчитала, что нет необходимости приводить общие схемы реакции.

Ответ на вопрос 5. С замечанием согласна. Возможный механизм образования спирта **24** в тексте диссертации обсуждается, однако в виде схемы не приведен.

Ответ на вопрос 7. Не пробовали вариант асимметрического эпоксидирования по Шарплессу для соединения **109**.

Ответ на вопрос 9б. Приведенные в Таблице 2.2 результаты являются первичной оценкой антимикробной активности синтезированных соединений. Цитотоксичность проверенных на антимикробную активность соединений не изучалась. Для дальнейшего продвижения активных образцов необходимо провести дополнительные исследования.

Ответ на вопрос 10. Литературные ссылки оформлены по требованиям ГОСТ Р 7.0.100–2018.

Ответ на вопрос 13. Выход считали на количество прореагировавшего вещества.

Ответ на вопрос 14. а) Метил N-ацетилглицинат алкилировали метил 2-(бромметил)акрилатом (по ИЮПАК) или *бромметилметакрилатом* (рациональная номенклатура) (как в тексте), на схеме 2.52 опечатка. б) Соединение **227** - *метил α-бромметилакрилат* (рациональная номенклатура) или метил 2-(бромметил)акрилат (по ИЮПАК).

Ответ на вопрос 17. Четырёхчленный цикл – очень напряженный цикл, поэтому раскрытие N- и O-нуклеофилами легко протекает в простых условиях.

Ответ на вопрос 18. Диастереомеры **45а,б** не делятся, а диастереомеры полуаминала **46а,б** легко разделяются.

Ответ на вопрос 19. а) В этом случае, да. Образуются кетоны. По циклу озонлиз не протекает. б) Это зависит от электронной плотности двойной связи. Обычно озонлиз протекает по более замещенной двойной связи. Согласно литературным данным на результат реакции озонлиза влияет и пространственная доступность двойной связи. В случае лактона **48а** карбонильная группа, по-видимому, дезактивирует внешнюю двойную связь, то есть элетроноакцепторная группа оттягивает электронную плотность, поэтому реакция идет по внутренней двойной связи.

Ответ на вопрос 20. Механизм представлен на дополнительном слайде. Под действием ДБУ имин депротонируется и образуется анион, образовавшийся анион атакует иминный атом углерода в соединении **84** и генерируется заряженный трициклический интермедиат. Последующий селективный разрыв одной C-O связи в последнем и последующее S_N2-

замещение брома приводит к эпокси иминоэфиру. В этом случае происходит миграция замещенной иминной группы.

Ответ на вопрос 21. Это не классическая перегруппировка, в кавычках, так скажем, точнее мигрирование двойной связи получается. Согласно с вашими комментариями, этот процесс можно отнести к изомеризации.

Ответ на вопрос 22. Все карбапенемы работают по одному механизму. За активность отвечает бета-лактамный цикл, $-N-C=O$ фрагмент ковалентно связывается с $SH-$, $NH-$ группами ферментов бактерии, которые участвуют в построении клеточной стенки бактерий, и тем самым ингибирует синтез клеточной стенки бактерий. Первый представитель карбапенемов - это тиенамицин, оказался химически нестабилен. В последующем активные усилия были направлены на синтез более стабильных аналогов на основе этой структуры. При этом меняли только SR боковую цепь и получили имипенем, но он оказался нестабилен гидролизующему действию ферментов печени (почечной дегидропептидазы-1), поэтому его применяют на практике в комбинации с циластатином. Далее в структуру ввели бета-метильную группу в пятичленный цикл карбапенемов, и это привело к увеличению стабильности карбапенемов на действие почечной дегидропептидазы-1. Все карбапенемы содержат одинаковый бициклический фрагмент, изменения подвергались только SR- заместитель при C^3 , остальные части молекулы практически модифицированию не подвергались, то есть вводя разные SR-заместители в боковую цепь увеличивают стабильность карбапенемов.

Ответ на вопрос 23. В литературе часто используется выражение оптическое расщепление. Можно использовать выражение расщепление с получением оптически активных веществ.

Ответ на вопрос 24. Да, PCA снимали одного индивидуального диастереомера.

Ответ на вопрос 25. Ацеталь **11** кипятить с Zn в бензоле для получения циклопентенона **4** не пробовали. Возможно стоило.

Ответ на вопрос 26. Да, мы считаем, что роль окислителя играет кислород воздуха. При увеличении загрузки выход соединения **42** заметно падает. Но отдельно роль цинка именно в этом случае не изучали.

Ответ на вопрос 27. Схему 10 привели для того, чтобы показать, что разработанный нами синтез рацемического лактона **42** (на слайде) (в автореферате **35**) далее другие авторы использовали для получения оптически активных лактонов, тем самым продемонстрировав, что есть возможность получения оптически активных лактонов **42** (в автореферате **35**).

Ответ на вопрос 28. Когда писали, что «описанная перегруппировка енолэфира **18** в **21** не имеет прецедентов, и возможный постадийный маршрут образования последнего обсуждается в диссертации» мы имели ввиду, что в автореферате механизм не приводим, а в диссертации приводим. Согласно, что некорректно выразились.

Ответ на вопрос 29. Согласно, не только сложноэфирная группа влияет на ход протекание перегруппировки, но любая электроноакцепторная группа повлияла бы. Мы приводили получение енолэфира **23**, тем самым экспериментально доказали влияние электроноакцепторной группы на протекание перегруппировки.

Диссертационная работа Валиуллиной Зулейхи Рахимьяновны «Синтез ключевых блоков и разработка конвергентных подходов к циклопентаноидам и карбапенемам» полностью соответствует критериям, содержащимся в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции).

На заседании 16 октября 2024 г. диссертационный совет принял решение: за развитие нового комплексного научного направления в области полного синтеза, включающего разработку оригинальных и практических ключевых блок-синтонов в рацемическом и хиральном вариантах, и их использование в конвергентных подходах к синтезам циклопентаноидов и карбапенемов, что является существенным научным достижением в области органической химии, присудить Валиуллиной Зулейхе Рахимьяновне ученую степень доктора химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 5 докторов наук по профилю защищаемой специальности (1.4.3. Органическая химия) участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор

Хурсан Сергей Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор

Шарипов Глюс Лябибович



16 октября 2024 г.