

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор химических наук, профессор



В.П. Захаров

«02» августа 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Диссертация «Разработка новых подходов к азетидиноновым и пирролидиновым блокам, синтез карбапенемов» выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов.

В период подготовки диссертации соискатель Галеева Аделия Маратовна обучалась в очной аспирантуре с 16.09.2016 по 15.09.2020 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уфимского Института химии Российской академии наук (с 22.01.2018 аспирантура Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук). С 01.04.2017 по 30.09.2019 работала в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН (сначала в должности младшего научного сотрудника, затем в должности инженера). С 16.03.2020 по настоящее время работает в должности инженера лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов УФИХ УФИЦ РАН.

В 2016 году Галеева Аделия Маратовна окончила химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» в г. Уфе (программа специалитета по специальности 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия) с присвоением квалификации: Химик. Преподаватель Химии.

Справка об обучении № 27, содержащая данные о сдаче кандидатских экзаменов по следующим дисциплинам: история и философия науки (химические науки) («отлично», 17.05.2017), английский язык («отлично», 29.05.2017) выдана Федеральным государственным бюджетным научным учреждением Уфимским федеральным исследовательским центром Российской академии наук.

Справка об обучении № 44-21, содержащая данные о сдаче кандидатского экзамена по специальности 02.00.03 – Органическая химия («отлично», 21.04.2021), выдана 28 июля 2021 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Башкирский государственный университет».

Научный руководитель – Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, кандидат химических наук (02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Галеевой А.М. является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Наиболее существенные научные результаты, полученные лично соискателем

Личный вклад автора заключается в анализе научной литературы по теме диссертации, планировании и выполнении синтезов, выделении и очистке синтезированных соединений, их идентификации современными методами физико-химического анализа, обобщении полученных данных, выявлении закономерностей и формулировании выводов, в подготовке публикаций по теме диссертационной работы. К наиболее существенным результатам работы соискателя относятся: разработанные новые подходы к метил 1-ацетил-4-метил-3-оксопролинату, (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3-((1*R*)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-ону, (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-ону; короткие и хеморациональные пути синтеза α -метилен- β -лактамов, β -лактамов и β -бромметакрилоиламидов из 2,3-дибром-2-метилпропанамидов; в реакции (\pm)-4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3*H*)она с хиральным карбапенемовым енолфосфатом обнаруженное протекание кинетического оптического расщепления и выделение тиола с высоким значением $ee = 89\%$ и установление изомеризации менее стабильного 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-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилата в его термодинамически более стабильный 3-*S*-диастереомер при катализе органических оснований (NEt₃, DIPEA); синтезированные новые C³-модифицированные карбапенемы Ad_NE-замещением фосфатной группы карбапенеменолфосфата фурилмеркаптаном, тиопроизводным пантолактона, метиловым эфиром и амидами меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином и найденные среди них карбапенемы, превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем.

Достоверность полученных результатов

Структуры всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами: ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, включая двумерные

корреляционные эксперименты (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

Научная новизна полученных результатов

На основе метода внутримолекулярной циклизации по Дикману из метил 3-(*N*-(2-метокси-2-оксоэтил)ацетамидо)пропаноата разработан синтез нового функционализированного пирролидона – метил 1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилата. Показано, что 2,3-дибром-2-метилпропанамида в зависимости от используемого основания (NaH, *t*-BuOK, DBU) и соотношения реагентов селективно могут быть превращены в продукты внутримолекулярной циклизации и дегидробромирования. Разработан новый подход к синтезу (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она – ключевого синтона для получения карбапенемов на основе (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метоксифенил)-3-метил-*N*-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)оксиран-2-карбоксамид, полученного из *L*-треонина и β -металлилхлорида. Реакцией алкилирования (2*R*,3*R*)-3-((1*R*)-1-{[*mpet*-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-оксоазетидин-2-ил ацетата 1-{[(4-бромопент-2-ин-1-ил)окси]метил}-4-метоксибензилом, промотируемой Zn, синтезирован новый блок-синтон для карбапенемов – (3*S*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{[*mpet*-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-4-[(4-метоксибензил)окси]-1-метилбут-2-ин-1-ил}азетидин-2-он. Установлено, что органические основания (NEt₃, DIPEA) катализируют изомеризацию менее стабильного 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-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилата в его термодинамически более стабильный 3-*S*-диастереомер. Синтезированы новые карбапенемы, содержащие при C³ фурилмеркаптан, тиопроизводные пантолактона, метиловый эфир и амиды меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином.

Практическая значимость и ценность результатов

Получены новые азетидиновые и функционализированные пирролидиновые блоки для карбапенемов. Реакцией *one pot* трехкомпонентного [C+NC+CC]-сочетания с использованием доступных аминокислот синтезированы новые пирролидиновые блоки

для получения карбапенемов. Разработан короткий и хеморациональный путь синтеза α -метилена- β -лактамов, β -лактамов и β -бромметакрилоиламидов с возможностью использования разнообразных *N*-замещенных производных в качестве первичного амина. В реакции (\pm)-4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3*H*)она с хиральным карбапенемовым енолфосфатом обнаружено протекание кинетического оптического расщепления и выделение тиола с высоким значением *ee* = 89%. Показаны два направления распада 4-нитробензил (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[(2-фурилметил)тио]-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт -2-ен-2-карбоксилата при действии первичных аминов до иминов и енаминов. В результате изучения антибактериальной активности синтезированных новых карбапенемов выявлены соединения, содержащие при *C*³ производные фурилмеркаптана, *N*-метилпиперазина, превосходящие по *in vitro* активности (по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) известные препараты Меропенем и Цилапенем.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертационной работы опубликовано 12 статей в журналах, рекомендованных ВАК, из них 11 индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, а также тезисы 9 докладов на конференциях.

Список статей:

1. Бромметилакрилат, метилакрилат и глицин в синтезе функционализированных пирролидонов / Н.К. Селезнева, З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева [и др.] // Журн. Орган. Химии. – 2018. – Т. 54. – № 11. – С. 1653-1656.
2. Новые функционализированные пирролидины / В.А. Егоров, Л.С. Хасанова, А.М. Галеева [и др.] // Журн. Орган. Химии. – 2017. – Т. 53. – № 3. – С. 374-376.
3. Синтез β -лактам и аномальные минорные соединения в промотируемой (*i*-Pr)₂NEt реакции производного метилового эфира *N*-хлорглицина с дихлорацетилхлоридом / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов // Журн. Орган. Химии. – 2018. – Т. 54. – № 10. – С. 1546-1548.

4. Base-determinant chemodivergent transformations of chiral 2,3-dibromopropanamide derivative / N.K. Selezneva, A.M. Galeeva, L.M. Khalilov [et al.] // Mend. Commun. – 2020. – V. 30. – № 3. – P. 313-314.
5. Промотируемые *t*-BuOK реакции 2,3-дибром 2-метилпропанамидов / А.М. Галеева, З.Р. Валиуллина, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов // Журн. Орган. Химии. – 2021. – Т. 57. – № 10. – С. 1457-1465.
6. Низкотемпературные реакции хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты с литийпроизводным этилацетата и диметилмалонатом натрия / З.Р. Валиуллина, Л.С. Хасанова, А.М. Галеева // Журн. Орган. Химии. – 2019. – Т. 55. – № 11. – С. 1762-1767.
7. Валиуллина З.Р. Синтез предшественников карбапенемов на основе (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{[*трет*-бутил(диметил)силлил]окси}этил)-4-ацетоксиазетидин-2-она и производных α -бромпропионовой кислоты / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, Л.С. Хасанова // Вестник Башкирского университета. – 2020. – Т. 25. – Вып. 3. – С. 478-486.
8. Валиуллина, З.Р. Дециклизация β -лактама в реакции Реформатского (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{[*трет*-бутил(диметил)силлил]окси}этил)азетидин-2-она с этил-4-бром-3-оксопентаноатом / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, М.С. Мифтахов // Журн. Орган. Химии. – 2021. – Т. 57. – № 9. – С. 1322-1328.
9. Новый азетидиноновый блок для карбапенемов / Л.С. Хасанова, З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева [и др.] // Журн. Орган. Химии. – 2019. – Т. 55. – № 3. – С. 438-441.
10. Синтез и *in vitro* антибактериальная активность новых C-3 модифицированных карбапенемов / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, Ф.А. Гималова [и др.] // Журн. Биоорган. Химии. – 2019. – Т. 45. – № 4. – С. 412-418.
11. 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 / Zuleykha Valiullina, Adeliya Galeeva, Alexander Lobov [et al.] // Arkivoc. – 2021. – Part. 8. – P. 38-49.
12. Промотируемые первичными аминами дециклизационные превращения *n*-нитробензиловых эфиров карбапенемов / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, А.Н. Лобов, М.С. Мифтахов // Журн. Орган. Химии. – 2020. – Т. 56. – № 2. – С. 290-295.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Галеевой А.М. соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

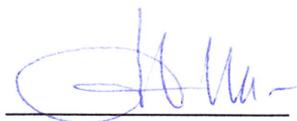
Диссертация «Разработка новых подходов к азетидиноновым и пирролидиноновым блокам, синтез карбапенемов» Галеевой Аделии Маратовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, отрасль науки – Химические науки.

Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 52 человека. Принимало участие в голосовании 52 человека.

Результаты голосования: «за» – 52 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 6 от «30» июня 2021 г.

Председатель объединенного научного
семинара Ученого совета
УФИХ УФИЦ РАН, д.х.н.



Р.Л. Сафиуллин

Секретарь объединенного научного
семинара Ученого совета
УФИХ УФИЦ РАН, к.х.н.



Е.В. Карасева