

Председателю диссертационного совета
24.1.218.02 при УФИЦ РАН
д-ру хим. наук, проф. Хурсану С.Л.

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.02
по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук на базе Федерального государственного бюджетного
научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

от «28» марта 2022 года по ознакомлению с диссертационной работой
Галеевой Аделии Маратовны, представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия

Председатель комиссии – д-р хим. наук, доц. Парфенова Людмила Вячеславовна

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Куковинец Ольга Сергеевна

д-р хим. наук, проф. Докичев Владимир Анатольевич

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.02, ознакомившись с диссертационной работой инженера лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Галеевой Аделии Маратовны на тему «Разработка новых подходов к азетидиноновым и пирролидиноновым блокам, синтез карбапенемов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Антибиотики β -лактамного ряда благодаря высокой активности и широте спектра действия, а также благоприятным фармакокинетическим параметрам и низкой токсичности с начала эры антибиотиков и до настоящих дней остаются важнейшим классом антибактериальных лекарств. Своим уникальным хемотерапевтическим свойствам β -лактамные антибиотики обязаны наличию в их структурах фрагмента азетидин-2-она. В ряду практически важных β -лактамов представители группы карбапенемов известны как наиболее эффективные,

обладающие широким спектром действия, низкотоксичные антибиотики. Одна из глобальных проблем в лечении инфекционных заболеваний антибиотиками заключается в выработке микроорганизмами резистентных к лекарству штаммов, приводящей, в итоге, к снижению или полной потере активности лекарства.

Признанный и действенный подход в решении проблем резистентности – это создание и внедрение новых или структурно измененных аналогов известных антибиотиков. В связи с этим исследования по разработке эффективных вариантов синтеза предшественников и новых карбапенемов на их основе, безусловно, важны и актуальны.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад Галеевой Аделии Маратовны состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении синтетических экспериментов, подготовке полученных соединений к физико-химическим методам анализа и интерпретации полученных результатов; подготовке материалов к публикации в научных журналах; представлении результатов работы на конференциях; написании диссертации. Основные полученные результаты, представленные в диссертации, принадлежат автору и получены им лично.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность представленных результатов обеспечена тщательностью проведения экспериментов и применением современных физико-химических методов исследования. Строение впервые полученных соединений подтверждено методами ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии, в том числе с применением двумерных корреляционных методик (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

4. Научная новизна и практическая значимость

На основе метода внутримолекулярной циклизации по Дикману разработан синтез нового функционализированного пирролидона – метил 1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилата. Показано, что 2,3-дибром-2-метилпропанамиды 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-карбоксамиды,

полученного из *L*-треонина и металлилхлорида. Реакцией замещения (2*R*,3*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил]-4-оксоазетидин-2-илацетата 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-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил)-4-{{4-[(4-метоксибензил)окси]-1-метилбут-2-ин-1-ил}азетидин-2-он. Установлено, что органические основания (NEt₃, диизопропилэтиламин) 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 производные фурилмеркаптана, метиловый эфир и амиды меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином, пантолактона.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные полученные результаты, представленные в диссертации, отражены в 12 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них 11 включены в Web of Science и Scopus. Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные **пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней**, выполнены.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Селезнева, Н.К. Бромметилакрилат, метилакрилат и глицин в синтезе функционализированных пирролидонов / Н.К. Селезнева, З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов // Журн. Орган. Химии. – 2018. – Т. 54. – № 11. – С. 1653-1656.
2. 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 // Mendeleev Commun. – 2020. – V. 30. – № 3. – P. 313-314.
3. Хасанова, Л.С. Новый азетидиновый блок для карбапенемов / Л.С. Хасанова, З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, В.А. Егоров, Ф.А. Гималова // Журн. Орган. Химии. – 2019. – Т. 55. – № 3. – С. 438-441.
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 // Журн. Биоорган. Химии. – 2019. – Т. 45. – № 4. – С. 412-418.

5. Zuleykha Valiullina. Synthesis and structure determination of diastereomeric carbapenems in the Ad_NE -reaction of (\pm) -4,4-dimethyl-3-mercaptodihydrofuran-2(3*H*)-one with chiral carbapenem enol phosphate / Zuleykha Valiullina, Adeliya Galeeva, Alexander Lobov, Leonard Khalilov, Mansur Miftakhov // *Arkivoc.* – 2021. – Part. 8. – P. 38-49.

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация соответствует отрасли науки «Химические науки» и 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.

7. Ценность научных работ соискателя

Получены новые азетидиноновые 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 -метил- 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 энантиомерной чистотой 89% ee. 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. 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.

8. Научная зрелость соискателя

В ходе выполнения диссертационной работы Галеева Аделия Маратовна проявила себя высококвалифицированным исследователем, способным самостоятельно формулировать задачи и эффективно их решать. На всех этапах работы над диссертацией Галеева А.М.

показала высокий уровень как практической, так и теоретической подготовки. Целеустремленность, настойчивость и широкий кругозор позволили ей выполнить большую, содержательную и сложную в методическом плане диссертационную работу. Аделия Маратовна является зрелым, компетентным специалистом, владеющим необходимыми навыками практической и научной деятельности, по своей квалификации заслуживающим присуждения степени кандидата химических наук.

9. Проверка диссертации на наличие заимствованного материала без ссылки на авторов

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что говорит о соблюдении требований, установленных **пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней**. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 89.03% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация **Галеевой Аделии Маратовны** «Разработка новых подходов к азетидиноновым и пирролидиновым блокам, синтез карбапенемов», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования. Текст диссертации, представленной в диссертационный совет 24.1.218.02, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации (www.ufaras.ru). Диссертация **Галеевой Аделии Маратовны** «Разработка новых подходов к азетидиноновым и пирролидиновым блокам, синтез карбапенемов» может быть принята диссертационным советом 24.1.218.02 к защите по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:

Шкляева Юрия Владимировича – доктора химических наук, профессора, заведующего лабораторией синтеза активных реагентов филиала Федерального государственного

бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук – «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» (ПФИЦ УрО РАН); 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3; факс (342) 237-82-62; тел.: +7 (342) 237-82-72, e-mail: yushka@newmail.ru, сайт: <http://www.itcras.ru/index.php/ru/>; директор ПФИЦ УрО РАН: акад. РАН, д-р техн. наук, проф. Барях Александр Абрамович.

Раскильдину Гульнару Зинуровну – доктора химических наук, доцента кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (ФГБОУ ВО УГНТУ); 450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; факс +7 (347) 243-14-19; тел.: +7 (347) 242-03-70; e-mail: graskildina444@mail.ru; сайт: <https://rusoil.net>; ректор ФГБОУ ВО УГНТУ: канд. техн. наук, проф. Баулин Олег Александрович.

Рекомендовать ведущую организацию:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН); 620108, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20; факс (343) 369-30-58; тел.: +7 (343) 369-30-58; e-mail: verbitsky@ios.uran.ru; сайт: <https://www.ios.uran.ru/>; директор ИОС УрО РАН: д-р хим. наук Вербицкий Егор Владимирович.

Председатель экспертной комиссии:

д-р хим. наук, доц. Парфенова Л.В.

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Куковинец О.С.

д-р хим. наук, проф. Докичев В.А.

«28» марта 2022 г.

Заключение

о допустимости выявленного объема текстовых совпадений между текстом диссертации и источниками, авторство которых установлено, для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной (квалификационной) работы

по диссертации Галеевой Аделии Маратовны «Разработка новых подходов к азетидиноновым и пирролидиновым блокам, синтез карбапенемов» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Экспертная комиссия в составе д-р хим. наук, доц. Парфеновой Л.В., д-р хим. наук, проф. Куковинец О.С., д-р хим. наук, проф. Докичева В.А. рассмотрела представленный для проведения экспертизы комплект документов в составе:

1. Полный текст диссертации в электронном виде.
2. Распечатка текста диссертации.
3. Автоматический отчет системы «Антиплагиат» о выявленных текстовых совпадениях с указанием ссылок на источники совпадающих фрагментов.

Отчет о выявленных текстовых совпадениях и о количественно оцененной степени близости каждого выявленного совпадения, проведенной в системе Антиплагиат (www.antiplagiat.ru) выявил 10.97% текстовых совпадений. Содержательная экспертиза текстовых совпадений с учетом ссылок на источники совпадающих фрагментов, детальной информации о совпадающих фрагментах показала, что выявленные совпадения представляют собой цитаты собственных материалов и корректное цитирование источников, с указанием ссылок на них.

Таким образом, на основании анализа информации о совпадающих фрагментах, их источниках и количества оцененной степени близости каждого выявленного совпадения комиссия постановила, что выявленный объем текстовых совпадений 10.97% допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Галеевой Аделии Маратовны «Разработка новых подходов к азетидиноновым и пирролидиновым блокам, синтез карбапенемов» представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия может считаться полностью оригинальной работой.

Приложение: Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации Галеевой Аделии Маратовны «Разработка новых подходов к азетидиноновым и пирролидиноновым блокам, синтез карбапенемов» представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (система антиплагиат www.antiplagiat.ru).

Пояснения к автоматическому отчету:

1. Источники № 04, 05, 07, 10, 13, 15, 17, 19, 19, 20, 21, 24, 25, 25, 28, 29, 30, 33, 36, 39, 41, 43, 44, 46, 47, 49, 58, 59, 63, 64, 65, 65, 67, 69, 70, 70, 72, 74, 75, 78, 79, 81, 83, 88, 99, 103, 111, 142 – содержат общепринятые аббревиатуры и расшифровки, часто употребляемые фразы и словосочетания.
2. Источники № 03, 09, 18, 22, 23, 26, 27, 31, 32, 35, 40, 45, 56, 57, 60, 68, 70, 81, 91 – являются ссылками на публикации автора.
3. Источники № 01, 02, 06, 08, 11, 12, 14, 31, 37, 48, 50, 53, 55, 62, 77, 84, 92, 93, 95, 135 – являются ссылками на научную литературу по данной тематике, а также на литературу, оформленную по ГОСТ.

Председатель экспертной комиссии:

д-р хим. наук, доц. Парфенова Л.В.

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф. Куковинец О.С.

д-р хим. наук, проф. Докичев В.А.

Председатель диссертационного совета 24.1.218.02

д-р хим. наук, проф., Хурсан С.П.



Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02,

канд. хим. наук Цыпышева И.П.

« 28 » марта 2022 г.