

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Галеевой Аделии Маратовны
«Разработка новых подходов к азетидиноновым и пирролидиновым блокам,
синтез карбапенемов», представленной на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия

β -Лактамные антибиотики занимают ведущее положение в лечении бактериальных инфекций. Среди них особый интерес представляет подкласс карбапенемов, действие которых характеризуется широким спектром активности, низкой токсичностью, хорошими фармакокинетическими параметрами. Однако, в связи с проблемой резистентности к антибиотикам исключительно важно наличие арсенала новых высокоактивных антибактериальных препаратов. Диссертационная работа Галеевой Аделии Маратовны, посвященная синтетическим исследованиям по разработке новых подходов к азетидиноновым, пирролидиновым блок-синтонам и новым карбапенемов, безусловно, **актуальна**.

Научная новизна представленной работы заключается в следующем:

– получены новые синтоны для карбапенемов – метил-1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилат, (3*S*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{[*mpet*-бутил(диметил)силлил]окси}этил)-4-{4-[(4-метоксибензил)окси]-1-метилбут-2-ин-1-ил}азетидин-2-он;

– показано, что 2,3-дибром-2-метилпропанамида селективно могут быть превращены в различные продукты внутримолекулярной циклизации и дегидробромирования в зависимости от применяемого основания (NaH, *t*-BuOK, DBU) и соотношения реагентов;

– разработан новый метод синтеза (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она внутримолекулярной «эпоксид-енолятной» циклизацией (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метоксифенил)-3-метил-*N*-(2-оксопропил)оксиран-2-карбоксамиды;

– 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 фрагменты фурилмеркаптана, тиопроизводного пантолактона, метилового эфира и амидов меркаптоуксусной кислоты

с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином.

Теоретическая и практическая значимость представленной работы заключается в следующем:

– разработаны синтезы новых азетидин-2-оновых и функционализированных пирролидиновых блоков для карбапенемов;

– реакцией *one pot* трехкомпонентного [C+NC+CC]-сочетания с использованием доступных аминокислот, альдегидов, метилакрилата получены новые пирролидиновые блоки для карбапенемов;

– реакцией 2,3-дибром-2-метилпропанамидов с различными основаниями (NaH, *t*-BuOK, DBU) разработан короткий и хеморациональный путь синтеза α -метилен- β -лактамов, β -лактамов и β -бромметакрилоиламидов;

– при взаимодействии (\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 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 до иминов и енаминов;

– в результате изучения антибактериальной активности *in vitro* синтезированных новых карбапенемов выяснено, что производные фурилмеркаптана, *N*-метилпиперазина превосходили по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем.

Структура диссертации, её содержание. Диссертационная работа Галеевой А.М. изложена на 174 страницах машинописного текста, содержит 99 схем, 24 рисунка и 4 таблицы. Диссертация построена в традиционном стиле, состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, выводов, списка использованной литературы (187 ссылок), списка сокращений и приложения. Представленная автором диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

В главе 1 представлен литературный обзор на тему «Синтез карбапенемов», в ней освещены основные методы построения β -лактамного цикла, подходы к ацетоксиазетидинону, β -метилазетидинону, синтезы карбапенемового остова, а также представителей карбапенемов и их аналогов. В заключении автор обобщает результаты анализа литературы и отмечает перспективность разработки эффективных методов синтеза новых карбапенемов и их предшественников.

Глава 2 (обсуждение результатов) состоит из 5 разделов. В первом разделе изучены возможности внутримолекулярной циклизации по Дикману *N*-замещенных

1,6-диэфиров глицина в пирролидины и в случае соответствующего *N*-ацетилдиметилового эфира получен целевой продукт. Реакцией трехкомпонентного сочетания с использованием доступных аминокислот, альдегидов, метилакрилата синтезированы новые пирролидиновые блоки для карбапенемов. Второй раздел посвящен разработке подходов к функционализированным β -лактамам. С применением реакции Штаудингера продемонстрирован синтез дихлоразетидин-2-она. Далее изучена промотируемая основанием (NaN , *t*-BuOK, DBU) внутримолекулярная циклизация 2,3-дибром-2-метилпропанаминов. В результате разработан короткий и хеморациональный путь синтеза α -метилена- β -лактамов, β -лактамов и β -бромметакрилоиламидов. В последующем с использованием внутримолекулярной «эпоксид-енолятной» циклизации соответствующего кетоэпоксипроизводного, полученного из *L*-треонина и β -металлилхлорида разработан новый подход к ключевому блоку для карбапенемов. Третий раздел посвящен синтезу бромпроизводных и введению C^4 боковой цепи в азетидинонах. Реакцией алкилирования ацетоксиазетидинона бромидом, полученного из пропаргилового спирта и ацетальдегида синтезирован новый азетидин-2-оновый блок-синтон для карбапенемов. Следующая часть диссертационной работы посвящена синтезу новых карбапенемов, содержащих фрагменты фурилмеркаптана, тиопроизводного пантолактона, метилового эфира и амидов меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином. Исследована их антибактериальная активность, среди них выявлены соединения, превосходящие по *in vitro* активности препараты сравнения (Меропенем, Цилапенем). Изучены реакции карбапенема с *N*-нуклеофилами и показаны два направления распада β -лактамного цикла.

В главе 3 (экспериментальная часть) подробно описаны методики синтеза полученных соединений, выделение продуктов реакций. Структуры всех синтезированных соединений доказаны физико-химическими методами анализа: ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBSC, ^1H - ^{13}C HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

Полученные результаты подтверждены современными физико-химическими методами анализа и их достоверность не вызывает сомнения.

Диссертационная работа представляет собой завершенное исследование, выполненное на высоком уровне. Поставленная автором цель достигнута полностью, задачи успешно решены. Выводы четко сформулированы и согласованы, полностью отражают суть диссертации. Научные положения и выводы, сформулированные в

диссертации, теоретически **обоснованы**, подтверждены экспериментальным материалом и современными физико-химическими методами анализа.

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

По теме диссертации Галеевой А.М. опубликовано 12 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК, из которых 11 в изданиях, входящих в базы данных Web of Science и Scopus, а также 9 тезисов докладов в сборниках материалов всероссийских и международных конференций. Приведенные публикации достаточно полно отражают основное содержание диссертационной работы.

Следует отметить тщательное оформление диссертационной работы, она написана грамотно, логично, что способствует легкости восприятия представленного материала.

Вопросы и замечания по диссертационной работе и автореферату:

- 1) В акте биологического испытания представлены шифры соединений, но не указаны их структуры, хотя написано, что для них есть Приложение. Было бы интересно с ними ознакомиться (нумерация соединений отличается от представленной в работе).
- 2) Проводилась ли в ходе работы циклизация соединения 52?
- 3) Были ли попытки получения соединения 8?
- 4) В диссертации присутствует небольшое количество опечаток, пунктуационных ошибок, неудачных выражений, например:
 - на стр. 76, в тексте вместо схемы 2.22 написана схема 2.21;
 - на стр. 80, в схеме 2.26 нет квадратной скобки интермедиата;
 - на стр. 16 неудачная фраза: «последующее S_N2 замещение $KSAc...$ », правильное было бы написать «попытка S_N2 замещения $KSAc...$ »;
 - на стр. 22, в схеме 30 автореферата вместо катиона $EtNH_3^+$ написан $EtNH_2^+$.

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

Заключение

В работе Галеевой А.М. «Разработка новых подходов к азетидиноновым и пирролидиноновым блокам, синтез карбапенемов» решены важные задачи в области органической и медицинской химии, а именно разработаны эффективные подходы к

синтезу новых производных пирролидинов, азетидин-2-онов и карбапенемов. Представленная работа по своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости и полученным результатам соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор Галеева Аделия Маратовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

Раскильдина Гульнара Зинуровна

д-р хим. наук, (02.00.03 – Органическая химия), профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» (ФГБОУ ВО УГНТУ)

E-mail: graskildina444@mail.ru,

тел.: +7 (347) 242-08-54.


«12» мая 2022 г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уфимский государственный нефтяной технический университет (УГНТУ)
Адрес организации: Российская Федерация, 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

E-mail: info@rusoil.net;

тел.: +7 (347) 242-03-70

Сайт организации: www.rusoil.net

Подпись Раскильдиной Гульнары Зинуровны заверяю,
Проректор по научной и инновационной работе УГНТУ



Р. У. Рабаев

2022 г.