

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

Работа Аделии Маратовны Галеевой посвящена разработке новых подходов к синтезу азетидиноновых и пирролидиновых предшественников и новых карбапенемов. Учитывая высокую вирулентность микроорганизмов и, следовательно, высокую потребность практической медицины во всё новых и новых антибиотиках в настоящее время, тему диссертации следует признать **актуальной**.

Научная новизна представленной работы заключается в следующем:

- разработаны синтезы новых синтонов для карбапенемов – метил 1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилат, (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;
- показано, что 2,3-дибром-2-метилпропанамида в зависимости от используемого в реакции основания (NaH, *t*-BuOK, DBU) и соотношения реагентов селективно могут быть превращены в продукты внутримолекулярной циклизации и дегидробромирования;
- на основе *L*-треонина и β -металлилхлорида разработан новый подход к (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-ону – ключевому синтону для получения карбапенемов;
- установлено, что 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-карбоксилат изомеризуется в его термодинамически более стабильный 3'*S*-диастереомер при действии органических оснований (Et₃N, DIPEA);
- синтезированы новые карбапенемы, содержащие при C³ фурилмеркаптал-, тиопроизводные пантолактона, метиловый эфир и амиды меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином.

Теоретическая и практическая значимость работы.

- синтезированы новые пирролидиновые блоки реакцией *one pot* трехкомпонентного [C+NC+CC]-сочетания с использованием доступных аминокислот;
- внутримолекулярной циклизацией 2,3-дибром-2-метилпропанамидов, промотируемых основаниями (DBU, *t*-BuOK, NaH) разработан короткий и хеморациональный путь синтеза α -метилен- β -лактамов, β -лактамов и β -бромметакрилоиламидов с возможностью использования

разнообразных *N*-замещенных производных в качестве первичного амина;

- обнаружено протекание кинетического оптического расщепления и выделение тиола с высоким значением 89 ee в реакции (\pm) -4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3*H*)она с хиральным карбапенемовым енолфосфатом;

- в ходе изучения реакции карбапенемов с *N*-нуклеофилами 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;

- изучена антибактериальная активность синтезированных новых карбапенемов, среди них 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.

Структура диссертации, её содержание. Диссертационная работа А.М. Галеевой построена по традиционной схеме и включает введение, литературный обзор, посвященный синтезу карбапенемов (глава 1), обсуждение результатов, включая синтез функционализированных пирролидинов, подходы к функционализированным β -лактамам, синтез бромпроизводных и формирование C^4 боковой цепи в азетидинонах, синтез модифицированных при C^3 карбапенемов и реакции карбапенемов с *N*-нуклеофилами (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), заключение, выводы, список использованной литературы, включающий 187 работ, список использованных сокращений и приложение. Диссертация изложена на 174 страницах печатного текста, содержит 99 схем, 24 рисунка и 4 таблицы. Существенных замечаний по структуре диссертации у меня нет.

Во **введении** автор обосновывает актуальность, степень разработанности темы исследования, цель и задачи работы, приводит данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, о методологии и методах исследования и положениях, выносимых на защиту, степень достоверности результатов и апробации работы, а также список публикаций по работе.

Литературный обзор (глава 1) посвящён построению β -лактамного цикла, известных подходов к ацетоксиазетидинонам, β -метил азетидинону, синтезу карбапенемового остова, синтезу представителей карбапенемов и их аналогов, включая тиенамицин и его аналоги – импинем, эртапенем и его аналоги – меропенем и дорипенем. В заключение обзора автор делает вывод о необходимости разработки новых эффективных вариантов синтеза предшественников и новых карбапенемов на их основе.

Существенных замечаний по структуре и содержанию литературного обзора у меня нет.

Во второй главе А.М. Галеева описывает результаты проделанной работы.

На первом этапе работы автор рассматривает синтез функционализированных пирролидинов, для чего испытаны два метода – внутримолекулярная циклизация по Дикману и трёхкомпонентное сочетание альдегида, амина и активированного диполярофила при катализе солями серебра, причём второй метод оказался более продуктивным.

При переходе к функционализированным β -лактамам А.М. Галеева рассматривает несколько подходов. Так, при взаимодействии (Е)-метил 3-(2-метокси-2-оксоэтилиденамино)пропаноата с генерируемым *in situ* дихлоркетеном целевой лактам образуется с выходом 75%. Альтернативный вариант формирования β -лактамного цикла включает циклизацию 2,3-дибром-2-метил-N-(фенилэтил)пропанамида, причём под действием *t*-BuOK образуется искомый лактам, при обработке NaH – диастереомерные монобромированные лактамы, а под действием DBU – открытоцепные продукты. Таким образом, автором разработана линейка синтетически привлекательных соединений, получаемых из одного исходного материала. Интересно, что полибромированные блоки совершенно по-разному взаимодействуют с *t*-BuOK в зависимости от количества последнего. Так, при использовании 5 экв. получали только сопряжённый енон, при 3 экв. – сопряжённый енон и монодебромированный продукт, при использовании 2 экв. – монобромированный азетидинон и целевой продукт, а при 1 экв. – монобромированный азетидинон и практически следы целевого продукта.

Ещё один подход испытан А.М. Галеевой на основе N,3-диметил-N-(2-оксопропил)оксирана-2-карбоксамиды, который под действием LiHMDS даёт искомый продукт с необходимой стереохимией и, таким образом, автору удалось разработать новый путь получения азетидинового блока на основе L-треонина и β -металлилхлорида.

Следующий раздел посвящён формированию C^{α} -боковой цепи в азетидинонах. Автором проведены реакции с литиевым производным этилацетата, а также с реактивом Реформатского и показано, что данные направления не приводят к искомым соединениям. В результате А.М. Галеевой был избран путь получения бромпроизводного пропаргилового спирта, который при взаимодействии с ацетокси-производным азетидинона давал искомый продукт нуклеофильного замещения ацетоксигруппы.

Для дальнейшей модификации карбапенеменолфосфата А.М. Галеевой наработан представительный ряд тиолов – Me эфир меркаптоуксусной кислоты, 2-фурантиол, амиды меркаптоуксусной кислоты, в т.ч. на основе транс-4-L-гидроксипролина, и тиопантолактон. Реакции указанных тиолов с карбапенеменолфосфатом в присутствии DIPEA протекали с высоким выходом. Особое внимание автор уделила доказательству строения синтезированных новых карбапенемов, используя для этого DEPT 90 и DEPT 135, COSY, NOESY и

рентгеноструктурный анализ.

Вновь полученные карбапенемы были проверены на антибактериальную активность *in vitro*, причём ряд препаратов показал активность, превышающую такую для препаратов сравнения.

Экспериментальная часть (глава 3) содержит сведения об использованных для установления структуры приборах и методиках синтеза целевых соединений, позволяющих адекватно воспроизвести полученные результаты. Для доказательства строения синтезированных соединений А.М. Галеева использует современный набор физико-химических методов анализа, включая РСА, результаты и их интерпретация сомнения не вызывают.

В **заключении** кратко перечислены основные достижения автора.

Выводы отражают суть проделанной автором работы.

Список литературы содержит ссылки на 187 источников, преимущественно за последние годы.

В **приложении А** приведены данные об антибактериальной активности 8 новых химических соединений.

Автореферат адекватен содержанию диссертации.

Работа написана хорошим литературным языком, аккуратно оформлена и легко читается.

По работе имеются некоторые **замечания**, которые касаются в основном оформления:

1) в работе встречаются опечатки, хотя их количество невелико;

2) из схемы 2.22 (с. 78) неясно, были ли выделены какие-то продукты кроме **58** и **64**?

3) судя по экспериментальной части гидролиз проводили на воздухе – отсюда и образование дисульфида;

4) автор часто применяет лабораторный жаргон для названий реагентов, например, 2-фурантиол и тиопанталактон;

5) следует заметить, что литературные ссылки оформлены не единообразно – или фамилия первого автора, название и журнал, или сразу название, а затем выходные данные. Это касается как текста диссертации, так и автореферата.

Указанные замечания не снижают общего весьма благоприятного впечатления от работы.

По теме диссертации опубликовано 12 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

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 оригинальные варианты синтеза

новых функционализированных блок-синтонов пирролидиновой, β -лактамной и меркаптоамидной структуры и реализованы конвергентные схемы синтеза новых 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 24.09.2013 г. (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

Шкляев Юрий Владимирович

д-р хим. наук, (02.00.03 – Органическая химия), проф. (02.00.03 – Органическая химия), заведующий 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» (ИТХ УрО РАН)

E-mail: yushka49@mail.ru,

тел.: +7(342)-237-82-72.


«04» мая 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук (ПФИЦ УрО РАН).

Адрес организации: Российская Федерация, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королёва, 3

E-mail: psc@permisc.ru;

тел.: +7 (342) 327-82-72.


Сайт организации: <http://www.itcras.ru/index.php/ru/>

Подпись Шкляева Юрия Владимировича заверяю,

Зам директора ИТХ УрО РАН

д-р. техн. наук



 / В. А. Вальцифер
«04» мая 2022