

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии
наук (УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии - обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук
(УФИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи

Галеева Аделия Маратовна

Синтез блок-синтонов и новых карбапенемов

04.06.01 – Химические науки

02.00.03 – Органическая химия

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

Уфа – 2020

Работа выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Научный руководитель: – **Валиуллина Зулейха Рахимьяновна**, кандидат химических наук, 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

Рецензенты: – **Латыпова Эльвира Разифовна**, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической и биоорганической химии ФГБОУ ВО БашГУ;

– **Файзуллина Лилия Халитовна**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Антибиотики β -лактамного ряда, благодаря высокому и широкому спектру действия активности, а также благоприятным фармакокинетическим параметрам и низкой токсичности, с начала “эры антибиотиков” и до настоящих дней остаются важнейшим классом антибактериальных лекарств. Своему уникальному хемотерапевтическому свойству β -лактамные антибиотики обязаны наличию в их структуре активной кольцевой системы азетидин-2-она. Механизм действия антибиотиков β -лактамного ряда трактуется с позиций их способности ингибировать биосинтез клеточных стенок бактерий путем ковалентного связывания с ферментами. В ряду β -лактамов карбапенемы известны как наиболее эффективные, широкого спектра действия, низкотоксичные антибиотики.

Одна из глобальных проблем в клинике β -лактамных антибиотиков - резистентность, которую бактерии вырабатывают со временем по отношению к используемому препарату.

Действенный и признанный подход в решении этой проблемы на определенной срок – поиск новых аналогов и синтез модификатов. В связи с этим синтетические исследования по разработке эффективных вариантов синтеза предшественников и новых карбапенемов на их основе, безусловно, важны и актуальны.

Цель работы: Разработка подходов к ключевым блок-синтонам и синтез новых карбапенемов.

В соответствии с целью работы поставлены следующие задачи:

1. Разработать подходы к новым функционализированным производным пирролидона и β -лактамов для дальнейшего построения бициклического каркаса карбапенема;
2. Синтезировать бромпроизводные для формирования C⁴-боковых цепей в азетидинонах;
3. Синтезировать новые аналоги карбапенемов и изучить их антибактериальную активность.

Научная новизна и практическая значимость. Получены новые азетидин-2-оновые и функционализированный пирролидоновый блоки для синтеза карбапенемов. Синтезированы новые карбапенемы, содержащие при C-3 производные меркаптоуксусной кислоты, фурантиола. Изучена антибактериальная активность полученных карбапенемов и предшествующих им PNB-эфиров (PNB - п-нитробензил) по отношению микроорганизмов *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Str. oralis* и *C. Albicans*. Найдены соединения, превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем.

Степень достоверности результатов и апробация работы. Обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: данными ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты, масс спектрометрии, элементного анализа.

Апробация работы. Основные результаты научной квалификационной работы докладывались на V международной молодежной научно-практической школы-конференции "Актуальные вопросы современного химического и биохимического материаловедения" (Уфа, 2018 г.), IV междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике «МОБИ-ХимФарма» (пгт. Новый Свет, Крым, 2018 г.), Markovnikov congress on organic chemistry (Moscow-Kazan, 2019 г.).

Публикации. По теме научной квалификационной работы опубликовано 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК и тезисы 8 докладов на конференциях.

Объем и структура работы. Научная квалификационная работа изложена на 98 страницах машинописного текста, содержит 3 таблицы, 16 рисунков и 54 схемы. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы (85 наименования).

Спектральные исследования (ЯМР, ИК- и масс-спектры) выполнены с использованием оборудования ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В современной практике среди β -лактамов наиболее востребованными являются карбапенемы и их синтетические аналоги. Карбапенемы продуцируются различными микроорганизмами рода *Streptomyces*, характеризуются широким спектром антимикробного действия и способностью ингибировать β -лактамазы, разрушающие пенициллины. Представители карбапенемов известны как широкого спектра действия эффективные и низкотоксичные антибиотики. Структуры некоторых из используемых на практике карбапенемовых антибиотиков приведены на Рис. 1.

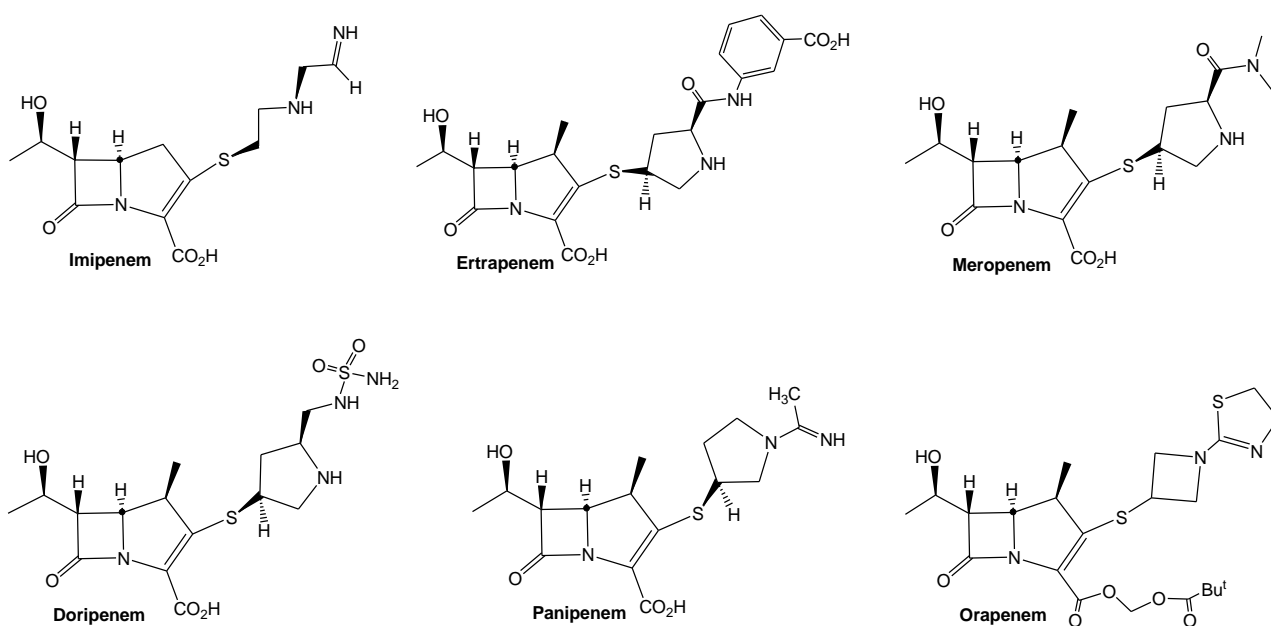
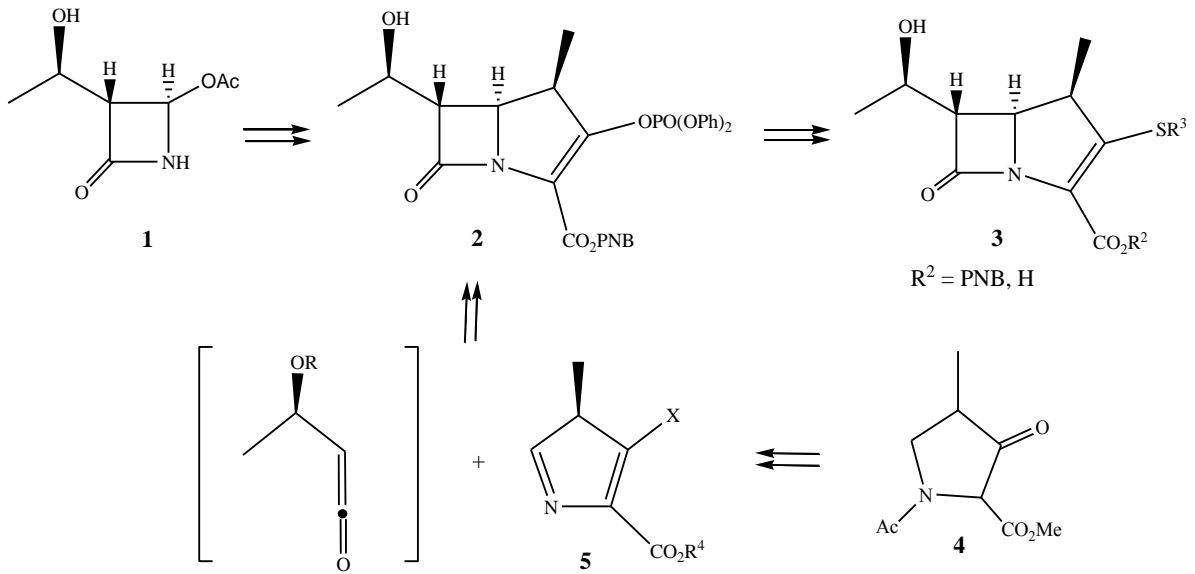


Рис. 1. Химические структуры карбапенемовых антибиотиков

Данная работа посвящена разработке подходов к ключевым блок-синтонам и синтезу новых карбапенемов.

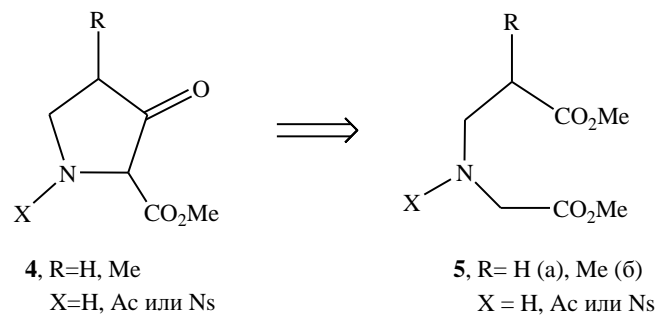
Варианты конструирования ключевого бициклического фрагмента **2** карбапенемов **3** включает, с одной стороны, синтез функционализированных пирролидинов с последующим встраиванием β -лактамовой части и с другой – формирование β -лактамового кольца с последующим встраиванием пятичленного цикла (Схема 1).



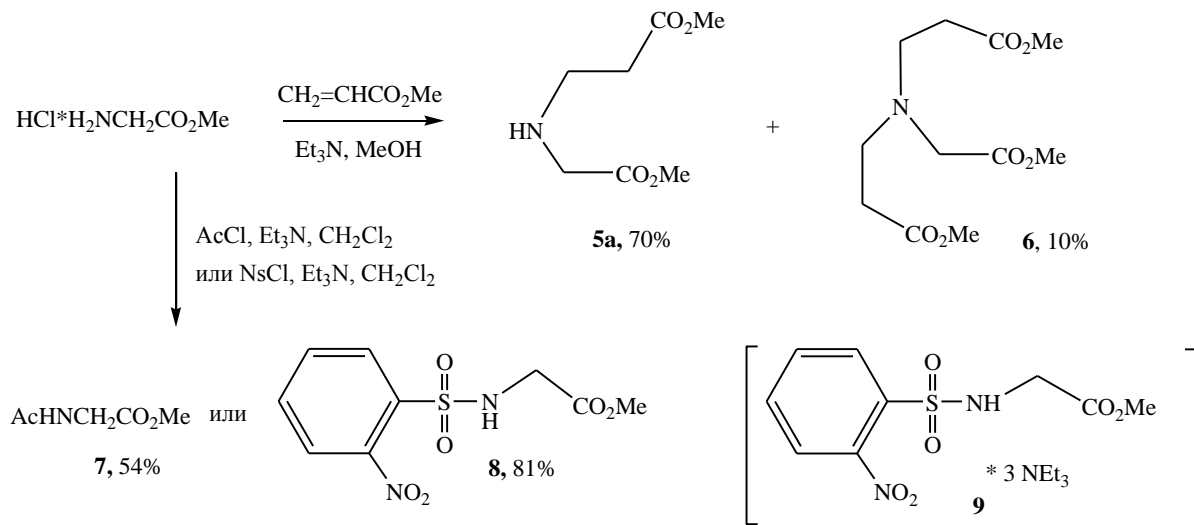
1. Бромметилакрилат, метилакрилат и глицин в синтезе функционализированных пирролидонов

С целью получения функционализированных пирролидонов мы исследовали некоторые реакции продуктов алкилирования метилового эфира глицина с метилакрилатом и бромметилакрилатом. Синтез производных пирролидонов **4** планировали осуществить внутримолекулярной циклизацией по Дикману диэфиров **5** (Схема 2).

Схема 2

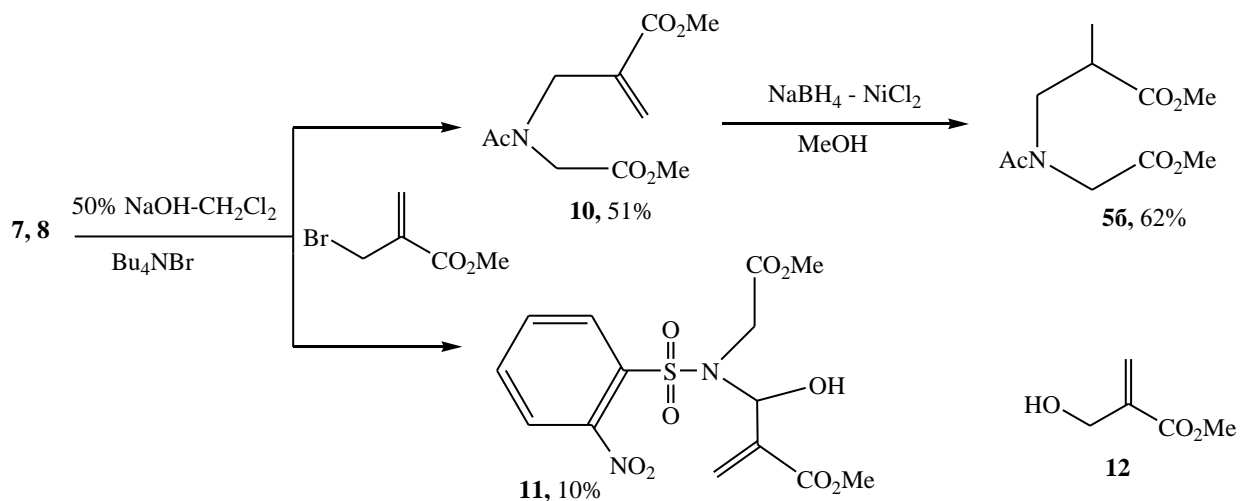


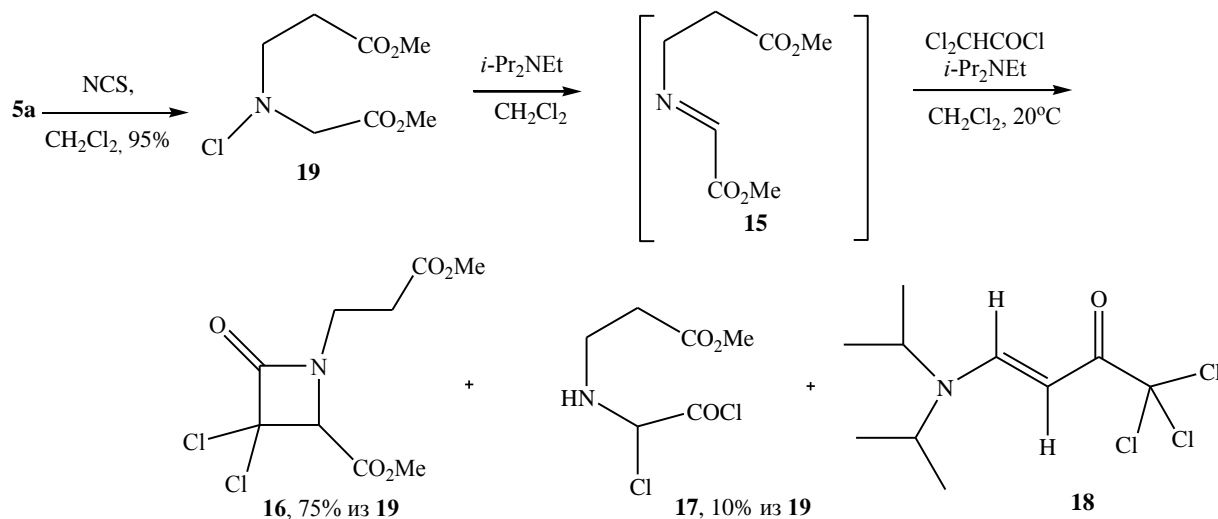
Диэфиры **5** были приготовлены по двум различающимся методикам. Для получения **5a** (R=H, X=H) воспользовались реакцией аза-Михаэля эфира глицина с метилакрилатом.



В синтезе **56** ($\text{R}=\text{Me}$, $\text{X}=\text{Ac}$) в качестве эквивалента Me -несущего алкилирующего реагента использовали бромметилакрилат, а аминная компонента была представлена ацетатом **7** и нозилатом **8** метилового эфира глицина. Отметим, в ходе синтеза нозилата **8** была замечена его способность к совместной кристаллизации с NEt_3 с образованием отличающихся от **8** по форме и температуре плавления кристаллов комплекса **9** (Схема 3). В стандартных условиях (NaN , ТГФ) попытка алкилирования **8** бромметилакрилатом не увенчались успехом. Эта реакция гладко протекала для **7** в условиях межфазного катализа и привела к **10** с выходом более 50% (схема 2). Сопряженную двойную связь в продукте алкилирования **10** восстанавливали действием системы $\text{NiCl}_2\text{-NaBH}_4/\text{MeOH}$ и с выходом 62% получили насыщенный диэфир **56**. Нозилат **8** в реакции алкилирования вступал с трудом, давая с умеренным выходом лишь продукт окисления **11** (Схема 4). Следует отметить что, наши попытки получения **10** "сшивкой" **7** с гидроксиметилакрилатом **12** по Мицунобу были безуспешными. Не удалось вовлечь в реакцию Мицунобу со спиртом **12** и нозилат **8**.

Схема 4





Структуры лактама **16** и хлорэфира **17** достаточно просты и однозначно следуют из спектральных данных. В то же время строение **18** представляет особый интерес, в нем не содержатся структурные составляющие имина **5a**. Очевидно, этот продукт не может образоваться в результате прямой реакции $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ с дихлоркетеном или дихлорацетилхлоридом.

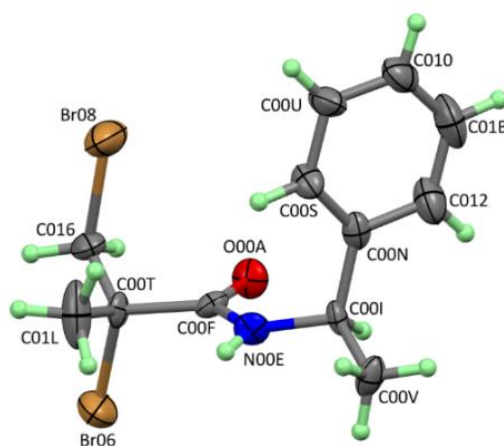
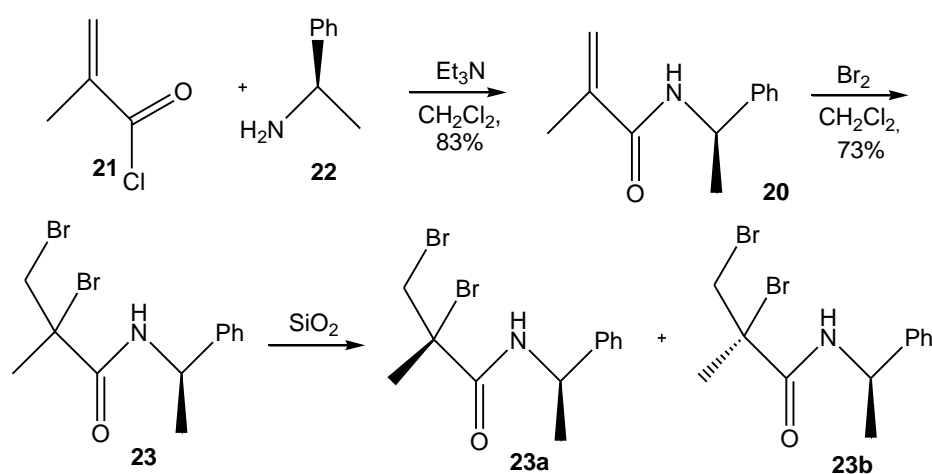
Впоследствии мы обнаружили, что соединение **18** было получено Talley J.J. (Talley J.J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 823) в реакции $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ с гексахлорацетоном. Аналогичная реакция трихлорацетилхлорида с NEt_3 изучена российскими химиками, приведшая с хорошим выходом к 1-диэтиламино-4,4,4-трихлор-1-бутен-3-ону. Реакции протекают через енамины $\text{R}_2\text{NCH}=\text{CH}_2$, которые ацилируются следующей молекулой трихлорацетилхлорида или гексахлорацетона. В нашем случае, в отличие от трихлорацетилхлорида и гексахлорацетона, дихлорацетилхлорид при действии $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ быстро превращается в дихлоркетен, ведущий к β -лактамам. Пути образования **18** в данной реакции не совсем понятны. Один из приемлемых вариантов – это содержание в образцах использованного дихлорацетилхлорида малых количеств трудно отделяемого перегонкой трихлорацетилхлорида, который может образоваться в ходе синтеза дихлорацетилхлорида кипячением дихлоруксусной кислоты в хлористом тиониле.

Таким образом, мы продемонстрировали возможность *one-pot* генерирования имина **15** из третичного N-Cl производного эфира глицина **19** и вовлечением его в реакцию Штаудингера с дихлоркетеном, приводящую к β -лактам для карбапенемов.

2.2. Хемодивергентный синтез β -лактамов, α -метилен- β -лактама и β -бромметакриламидами из 2,3-дибром-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил] пропанамида

Высокофункционализированные β -лактамы, α -метилен- β -лактамы, представляют собой ключевые блоки для карбапенемов **3**. Нами осуществлен синтез данных соединений исходя из амида **20**, полученного взаимодействием коммерчески доступных метакрилоилхлорида **21** и (+)- α -метилбензиламина **22**. Амид **20** электрофильным бромированием трансформировали в диастереомерную смесь дибромпроизводных **23** (Схема 7). Структура **23b** было подтверждено РСА (Рис. 2).

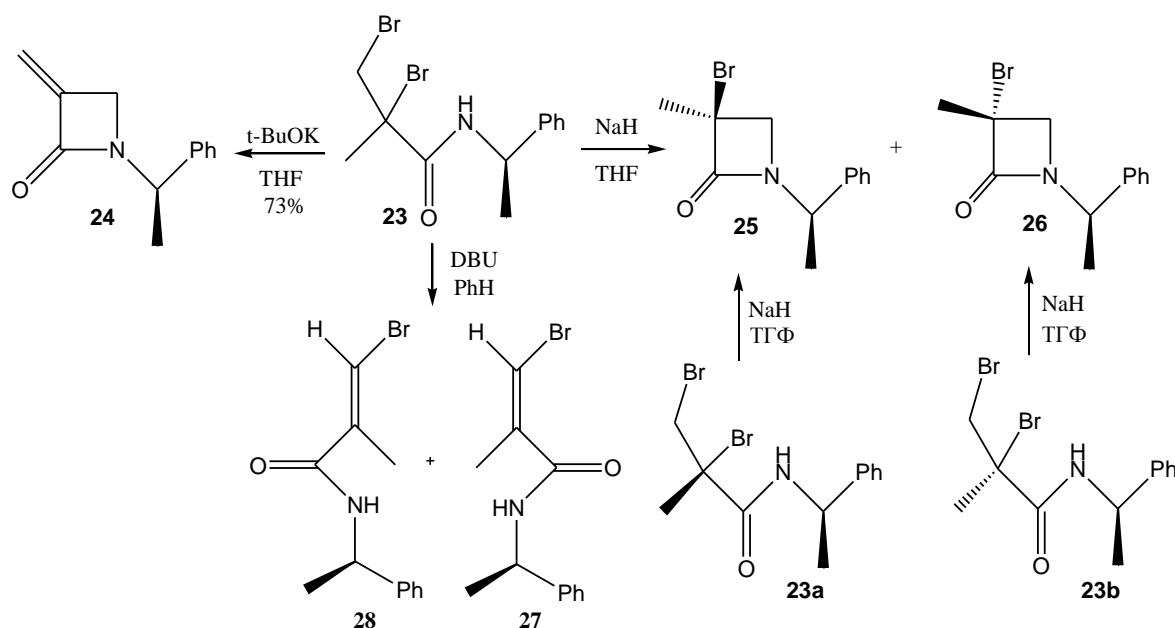
Схема 7

Рис. 2. Молекулярная структура дибромида **23b**.

Соединения **23** прежде всего представляют интерес возможными промотируемыми основаниями реакциями внутримолекулярной циклизации. Так, реакция **23** с *t*-BuOK в ТГФ приводила к α -метилен- β -лактаму **24**. При обработке смеси **23** NaH наблюдали образование диастереомерных β -лактамов **25** и **26**. Stereoхимия вновь образованных центров **25** и **26** подтверждена превращением индивидуальных **23a** и **23b** в **25** и **26** соответственно действием

NaH в ТГФ (Схема 8). Сильное органическое основание DBU изменило ход реакции в сторону образования продуктов дегидробромирования. Так, дибромид **23** реагировал с DBU с образованием смеси **27** и **28** в соотношении 1:2 соответственно. В отнесении изомерных винилбромидов **27** и **28** характеристичны сигналы винильного протона, который более слабобен в **28**, где винильный протон попадает в сдвигающее в слабое поле конус анизотропии карбонила (Схема 8).

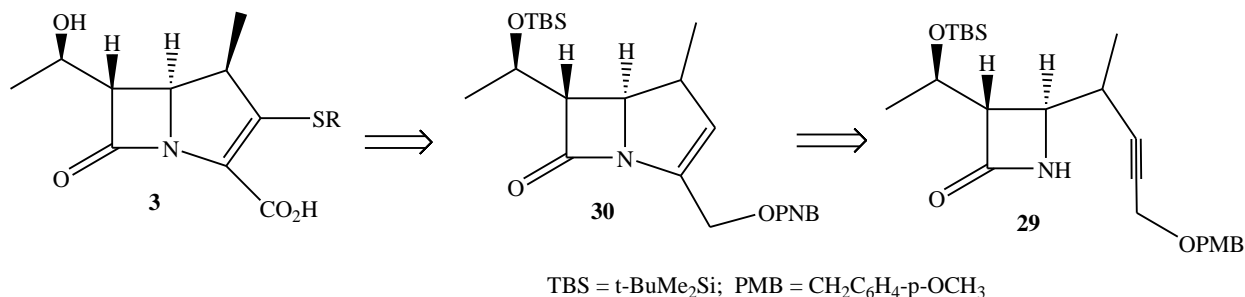
Схема 8



Таким образом, мы описали короткий и хеморациональный путь синтеза α -метилен- β -лактама, β -лактамов, и β -бромметакрилоиламидов на основе смеси диастереомерных 2,3-дибром-2-метил-*N*-((1*R*)-1-фенилэтил)пропанамидов, полученных исходя из коммерчески доступных метакрилоилхлорида и (+)- α -метилбензиламина. При этом очевидно, что подход универсален в плане получения разнообразных *N*-замещенных производных с введением в цикл превращений любой первичный амин вместо α -метилбензиламина.

2.3. Синтез нового азетидинового блока для карбапенемов

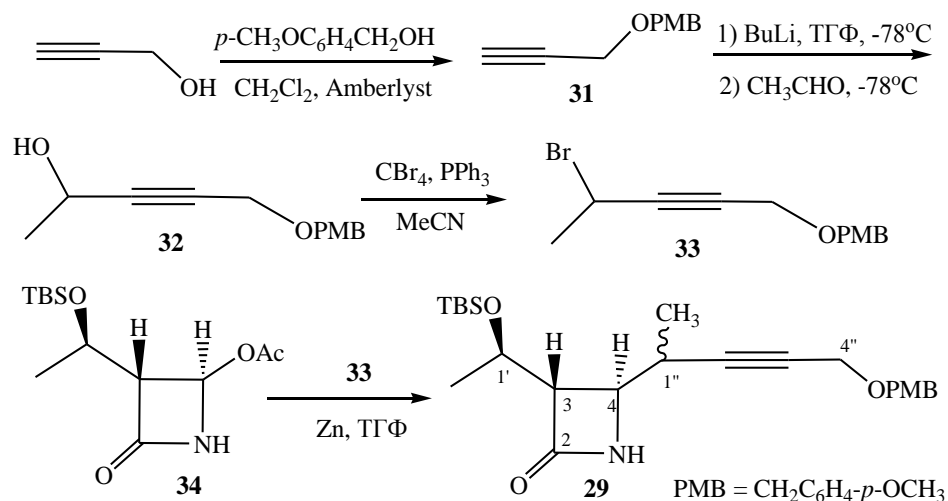
В синтезе карбапенемов и их предшественников в качестве исходного соединения широко применяется ацетоксиазетидинон **1**. Нами на его основе было синтезировано функционализированное производное **29**, в котором внутримолекулярная N-C-циклизация должна обеспечить построение основного скелета карбапенемов (Схема 9).



Как видно из структуры **29**, в ней содержатся все необходимые для внутримолекулярной N-C-циклизации функции и "заготовки" в достраивании боковых заместителей **3**.

Исходным послужил пропаргильный спирт, превращенный через стадии защиты спиртовой функции в виде *p*-метоксибензилового эфира **31** и конденсации его литийпроизводного с ацетальдегидом в спирт **32**. И в конце бромид **33**, полученный из спирта **32** ввели в реакцию нуклеофильного замещения с азетидиноном **34** и с выходом 56% получили соединение **29** в виде 3:2 диастереомерной смеси по метилсодержащему центру (Схема 10). В спектре ЯМР ^1H азетидинона **29** наблюдаются сигналы $\text{C}^4\text{-H}$ в виде дублета дублетов с $J_{4,3}=1.9$ Гц, что свидетельствует о *транс*-взаиморасположении этих протонов.

Схема 10



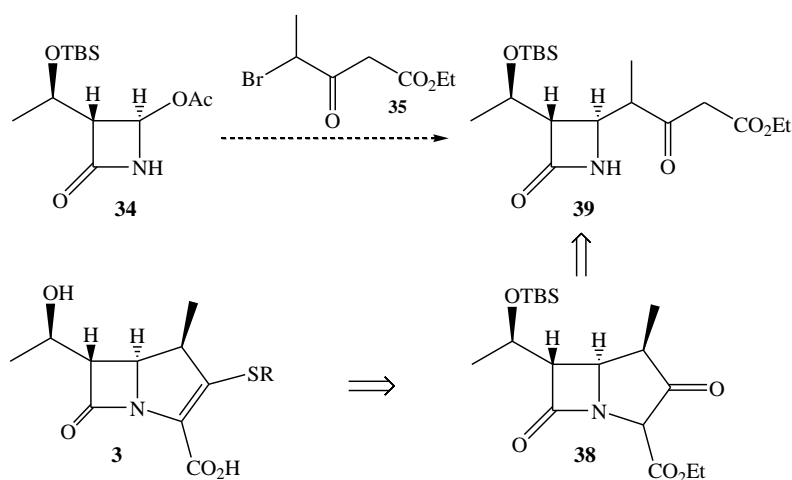
Таким образом, мы продемонстрировали принципиальную возможность вовлечения в реакцию замещения ацетатной группы в азетидиноне **34** склонным к алленообразованию вторичным пропаргилбромидом **33**. Синтезирован новый азетидиновый блок **29**, предназначенный для последующего развития нового подхода к карбапенемам **3**.

3. Низкотемпературные реакции хлоранигида α -бромпропионовой кислоты с литийпроизводным этилацетата. Синтез этил-4-бром-3-оксопентаноата

Для алкилирования азетидинона **34** и выхода к предшественникам карбапенемов **38** широко используются производные α -бромпропионовых кислот.

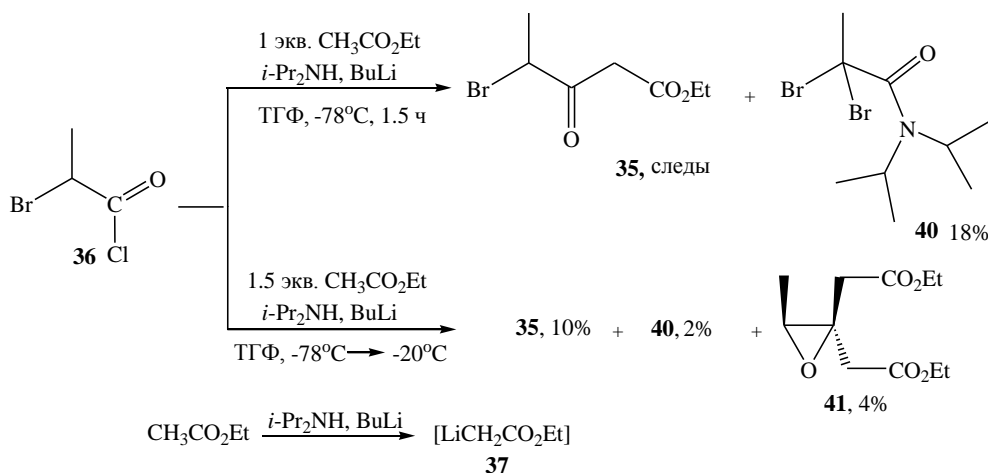
С целью введения более подходящего для последующего выхода к карбапенемам **3** бромэфира **35** в реакцию алкилирования с азетидиноном **34** (Схема 11), исследовали реакцию хлоранигида α -бромпропионовой кислоты **36** с литийпроизводным этилацетата **37**.

Схема 11



Соотношение вводимых в реакцию хлоранигида **36** и литийпроизводного этилацетата **37** менялось от 1:1 до 1:5. Условия реакций и образующиеся при этом продукты представлены на схемах 12 и 13. Так, реакция хлоранигида **36** и литийпроизводного этилацетата **37** в соотношении 1:1 при -78°C приводила к амиду **40**. При проведении реакции **36** и **37** в соотношении 1:1.5 выделили соединения **35**, **40**, **41** (Схема 12).

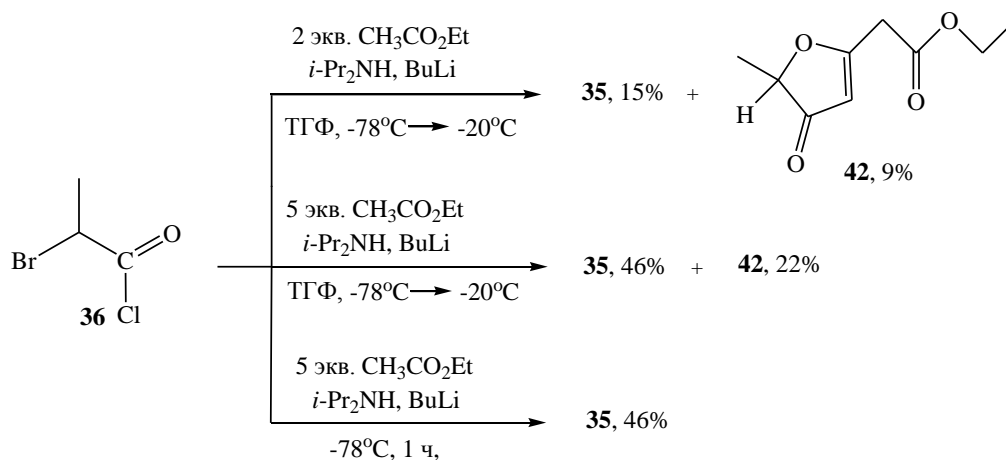
Схема 12



Очевидно, что эпоксид **41** образуется из бромэфира **35** присоединением по кетогруппе следующей молекулы литийпроизводного **37** и циклозамыканием промежуточного тетраэдрического интермедиата. Для амидирования исходного хлорангирида бромпропионовой кислоты **36** в реакционной массе, очевидно, расходуется выделившийся на стадии металлирования этилцетата LDA диизопропиламин, но при этом возможные источники бромирования предшествующего соединению **40** соответствующего монобромпроизводного не совсем ясны. Один из вариантов – это “отщепившаяся” от бромпроизводного **35** или от исходного хлорангирида **36** молекула HBr.

Несколько иной ход реакции наблюдается при проведении реакции хлорангирида **36** с литийпроизводным этилацетата **37** при двукратном избытке последнего в условиях получения бромэфира **35**. При этом наряду с соединением **35**, выделили и лактон **42**. Выходы соединений **35** и **42** удалось несколько повысить при использовании 5-кратного избытка литийпроизводного **37**. При соотношении хлорангирида **36** к литийпроизводному этилацетата **37** равном 1:5 при -78°C достигнуто селективное образование бромэфира **35** с выходом 46% (Схема 13).

Схема 13



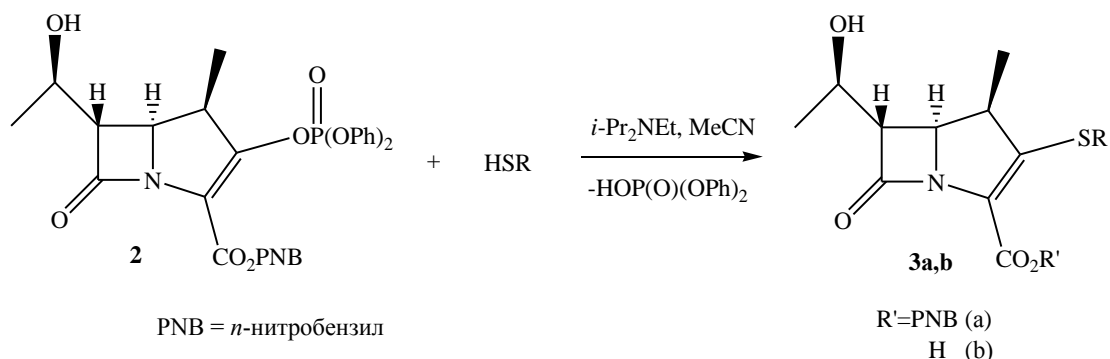
Таким образом, синтезировано новое ацилирующее соединение – бромэфир **35**, предназначенное для модификации азетидинона **34** с целью выхода к карбапенемам.

4. Синтез и *in vitro*-антибактериальная активность новых модифицированных по C^3 -положению карбапенемов

В дизайне карбапенемов основные структурные изменения претерпевала боковая серусодержащая часть при неизменном бициклическом фрагменте. В синтезе карбапенемов наиболее практичны подходы, исходящие из ключевого карбапенеменолфосфата **2**, в котором

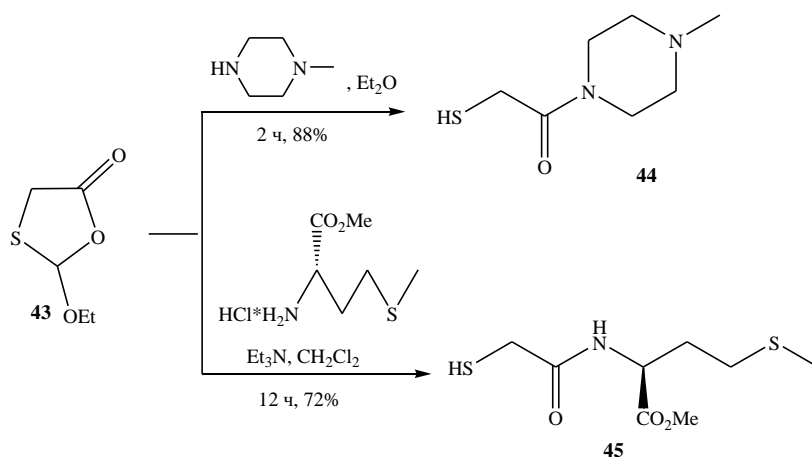
винильная дифенилфосфатная группа легко в мягких условиях замещается соответствующим меркаптаном R-SH с образованием защищенного по карбоксигруппе карбапенема **3a** (Схема 14).

Схема 14

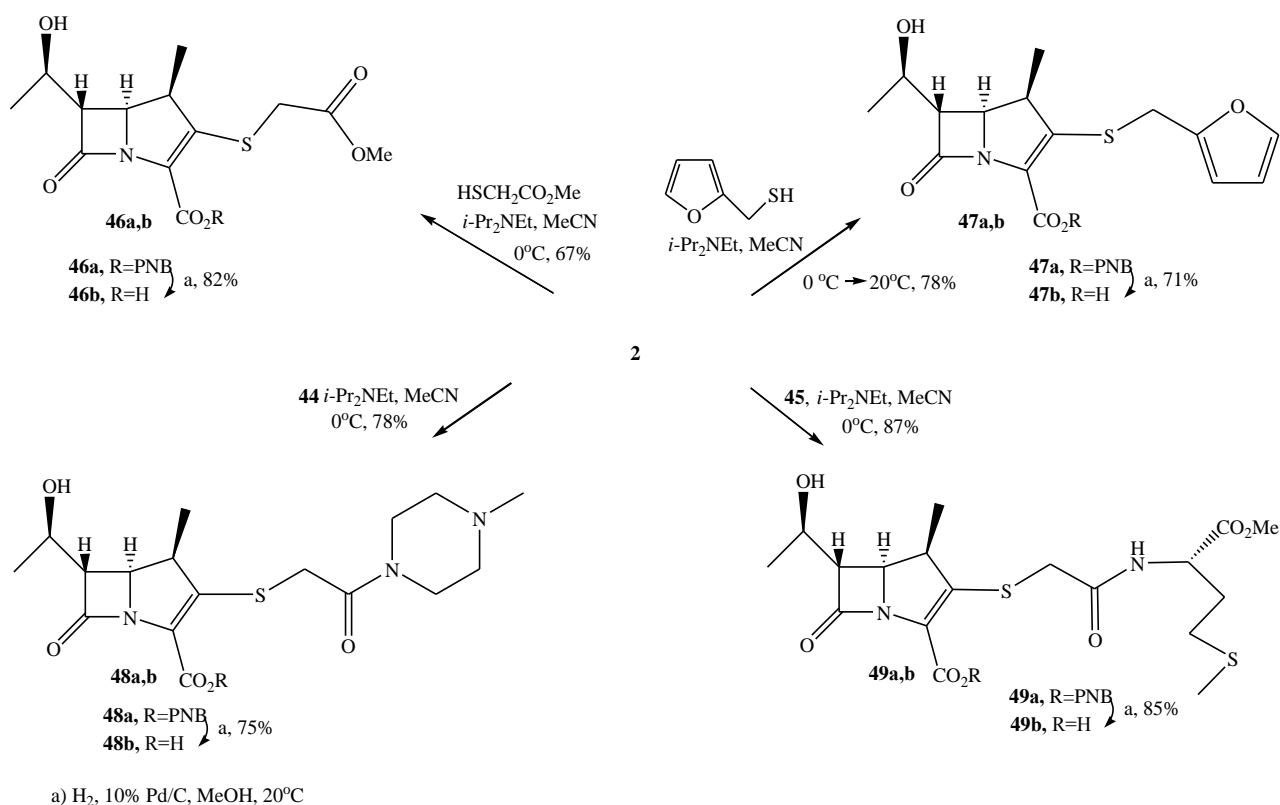


С целью выхода к новым карбапенемам **3** и выяснения влияния строения группировки SR на устойчивость к действию β-лактамаз, в реакциях Ad_NE-замещения фосфатной группы **2** испытали метиловый эфир меркаптоуксусной кислоты, 2-фурантиол, амиды меркаптоуксусной кислоты **44** и **45**. Последние приготовлены конденсацией 2-этокситиоланона **43** с *N*-метилпиперазином метиловым эфиром *L*-метионина (Схема 15).

Схема 15



Реакции карбапенеменолфосфата **2** с соответствующими меркаптанами в присутствии *i*-Pr₂NEt проводилик целевым соединениям **46a-49a**. Полученные карбапенемы – белые порошкообразные вещества, хорошо хранятся в твердом состоянии. Стадия гидронолиза *p*-нитробензильной защитной группы в **46a-49a** гладко протекает в растворе MeOH в присутствии 10% Pd/C. После фильтрования реакционной массы и упаривания метанола остаток вакуумировали (40°C/2 мм.рт.ст.) в течение 3 ч, удаляя тем самым выделившийся в ходе реакции *p*-нитротолуол. Полученные продукты **46b-49b** согласно данным спектров ЯМР не содержали примесей и дополнительной очистке не подвергались (Схема 16).



В последующем карбапенемы **46a-49a** и **46b-49b** в сравнении с известными препаратами (Меропенем и Цилапенем) были исследованы на антибактериальную активность (Табл. 1).

Таблица 1. *In vitro*-антибактериальная активность соединений **46a-49a** и **46b-49b**.

Микроорганизмы	МПК (мкг/мл)								Меропенем	Цилапенем
	46a	46b	47a	47b	48a	48b	49a	49b		
<i>E. coli</i>	>0.500	0.50	0.015	2.0	0.015	>32.0	0.031	0.5	1.0	0.5
<i>Ps. aeruginosa</i>	0.031	0.50	0.031	0.5	0.031	2.000	0.031	4.0	2.0	>4
<i>Str. oralis</i>	0.015	0.13	0.031	1.0	0.031	0.025	0.015	0.13	1.0	4.0
<i>C. albicans</i>	0.500	0.50	0.015	0.5	0.015	0.250	0.031	0.13	1.0	4.0

Как видно из таблицы, в ряду PNB-эфиров **46a-49b** в отношении четырех испытанных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) наиболее активны соединения **47a** и **48a**, содержащие в заместителе SR соответственно фрагменты фурана и *N*-метилпиперазина. Кислоты **46b-49b** по активности в целом уступают PNB-эфирам, но более активны в сравнении с Меропенемом и Цилапенемом.

Таким образом, синтезированы новые карбапенемы, содержащие при С-3 производные меркаптоуксусной кислоты, фурана, *N*-метилпиперазина, *L*-метионина. Изучена антибактериальная активность полученных карбапенемов и предшествующих им PNB-эфиров

(PNB - *n*-нитробензил) по отношению микроорганизмов *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Str. Orali* и *C. Albicans*. Найдены соединения, превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем.

ВЫВОДЫ

1. Внутримолекулярной циклизацией по Дикману 1,6-диэфира *N*-защищенного глицина *N*-метил 3-[ацетил(2-метокси-2-оксоэтил)амино]-2-метилпропаноата синтезирован новый функционализированный пирролидон для карбапенемов.

2. Реакцией [2+2]-циклоприсоединения метилового эфира *N*-хлорзамещенного глицина с дихлоркетеном, генерируемым из дихлорацетилхлорида действием *i*-Pr₂NEt, получен метил 1-(3-метокси-3-оксопропил)-4-оксо-3,3-дихлоразетидин-2-карбоксилат.

3. Разработан короткий и хеморациональный путь синтеза (3*S*)- и (3*R*)-3-бromo-3-метил-1-[(1*R*)-1-фенилэтил]азетидин-2-онов, 3-метил-1-(1*R*)-фенилэтил)азетидин-2-она, (2*Z*)- и (2*E*)-3-бromo-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]акриламидов на основе диастереомерных 2,3-дибром-2-метил-*N*-((1*R*)-1-фенилэтил)пропанамидов, полученных из коммерчески доступных метакрилоилхлорида и (+)- α -метилбензиламина.

4. Промотируемой Zn реакцией алкилирования (3*R*,4*R*)-(+)-4-ацетокси-3-[1-(*R*)-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил]-2-азетидинона 1-[(4-бромпент-2-ин-1-илокси)метил]-4-метоксибензолом получен 3-[(3*S*,4*R*)-3-[(1*R*)-трет-бутил-диметилсилилокси)этил]-4-(4-метоксибензилокси)-1(*R,S*)-метилбут-2-ин-1-ил]-азетидин-2-он – новый многоцелевой блок-синтон для карбапенемов.

5. В реакции хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты с литийпроизводным этилацетата, генерируемым *in situ* взаимодействием эквимольных количеств диизопропиламида лития (LDA) и этилацетата, в зависимости от условий (температура, время, соотношение реагентов) наряду с ожидаемым продуктом ацилирования – этил 4-бром-3-оксопентаноатом образуются минорные побочные диэтил-2,2'-(3-метилоксиран-2,2-диил)диацетат, 2,2-дибром-*N,N*-диизопропилпропанамид и этил (5-метил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-2-ил)ацетат, этил (5-метил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-2-ил)ацетат.

6. На основе 2-этокси-1,3-оксатиолан-5-она осуществлены синтезы новых производных меркаптоуксусной кислоты 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтантола и метил *N*-(меркаптоацетил)-*L*-метионината для синтеза карбапенемов.

7. Синтезированы новые карбапенемы, содержащие при С-3 производные меркаптоуксусной кислоты, фурана. Изучена антибактериальная активность полученных карбапенемов и предшествующих им PNB-эфиров (PNB - *n*-нитробензил) по отношению микроорганизмов *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Str. oralis* и *C. Albicans*. Найдены соединения, превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем, а именно, производные фурилмеркаптана и *N*-метилпиперазина.

Основное содержание научной квалификационной работы изложено в следующих публикациях:

1. Н.К. Селезнева, З.Р. Валиуллина, **А.М. Галеева**, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов. Бромметилакрилат, метилакрилат и глицин в синтезе функционализированных пирролидонов и β -лактамов // ЖОрХ. – **2018**. – Т. 54. – Вып. 11. – С. 1653-1656;
2. З.Р. Валиуллина, **А.М. Галеева**, Н. К. Селезнева, М.С. Мифтахов. Синтез β -лактама и аномальные минорные соединения в промотируемой i -Pr₂NEt реакции N-Cl производного замещенного эфира глицина с дихлорацетилхлоридом // ЖОрХ. – **2018**. – Т. 54. – Вып. 10. – С. 15559-15561;
3. З.Р. Валиуллина, Л.С. Хасанова, **А.М. Галеева**, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов. Низкотемпературные реакции хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты с литийпроизводными этилацетата и натрий диметилмалонатом // ЖОрХ. - **2019**. – Т. 55. – Вып. 11. – С. 1762-1767;
4. Л.С. Хасанова, З.Р. Валиуллина, **А.М. Галеева**, В.А. Егоров, Ф.А. Гималова. Новый азетидиноновый блок для карбапенемов // ЖОрХ. – **2019**. – Т. 55. - Вып. 3. - С. 438-441;
5. З.Р. Валиуллина, **А.М. Галеева**, Ф.А. Гималова, Н.К. Селезнева, Л.С. Хасанова, А.Р. Мавзютов, М.С. Мифтахов. Синтез и *in vitro* антибактериальная активность новых модифицированных при C-3 карбапенемов. // Биоорган. Химия. - **2019**. – Т. 45. - № 4. – С. 412-418;
6. Natalya K. Selezneva, **Adeliya M. Galeeva**, Leonard M. Khalilov, Zuleykha R. Valiullina and Mansur M. Miftakhov. Base-determinant chemodivergent transformations of chiral 2,3-dibromopropanamide derivative // Mend. Commun. – **2020**. – V. 3. – № 30. – P. 313-314;
7. Н.К. Селезнева, З.Р. Валиуллина, Л.С. Хасанова, **А.М. Галеева**, Ф.А. Гималова, А.Р. Мавзютов, М.С. Мифтахов. Синтез и антибактериальная активность некоторых полигетерофункционализированных β -лактамов // Материалы X Всероссийской научной интернет-конференции "Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии", г. Уфа, 24–25 ноября 2017. – С. 47-49;
8. З.Р. Валиуллина, Л.С. Хасанова, Н.К. Селезнева, **А.М. Галеева**, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов. Подходы к модифицированным карбапенемам // Материалы X Всероссийской научной интернет-конференции "Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии", г. Уфа, 24–25 ноября 2017. – С. 54-55;
9. **А.М. Галеева**, А.Г. Нагорный, Л.С. Хасанова, З.Р. Валиуллина. Функционализированный β -лактама на основе производного глицина и дихлорацетилхлорида // Тезисы докладов V международной молодежной научно-практической школы-конференции "Актуальные

вопросы современного химического и биохимического материаловедения". г. Уфа, 4-5 июня 2018 г. – С. 73-74;

10. **А.М. Галеева**, А.Г. Нагорный, Н.К. Селезнева, З.Р. Валиуллина. Производные метилакрилата и глицин в синтезе функционализированных пирролидонов // Тезисы докладов V международной молодежной научно-практической школы-конференции "Актуальные вопросы современного химического и биохимического материаловедения". г. Уфа, 4-5 июня 2018 г. – С. 75-77;

11. З.Р. Валиуллина, **А.М. Галеева**, Н.К. Селезнева, Л.С. Хасанова, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов. Подходы к новым карбапенемам // IV Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике, пгт. Новый Свет, Крым, 23-26 сентября 2018. – С. 12;

12. Н.К. Селезнева, **А.М. Галеева**, З.Р. Валиуллина, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов. Синтез некоторых *p*-нитро-бензиловых эфиров карбапенемов // IV Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике, пгт. Новый Свет, 23-26 сентября 2018. – С. 178;

13. Z.R. Valiullina, S.A. Torosyan, Z.F. Nuriakhmetova, **A.M. Galeeva**, M.S. Miftakhov. Synthesis of C-3 modified carbapenems // Markovnikov congress on organic chemistry Moscow-Kazan, 21-28 June 2019 г. – P. 241.