

**РЕШЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА УрФУ 02.02.20
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК**

от «25» января 2021 г. № 2

о присуждении Груздеву Дмитрию Андреевичу, гражданство Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Производные аминокислот для кинетического разделения рацематов, дизайна лекарств и новых материалов» по специальности 02.00.03 – Органическая химия принята к защите диссертационным советом УрФУ 02.02.20 «16» ноября 2020 г., протокол № 17.

Соискатель, Груздев Дмитрий Андреевич, 1986 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук на тему «Кинетическое разделение рацемических аминов при ацилировании производными (*S*)-аминокислот» защитил в 2012 г. в диссертационном совете, созданном при Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина;

работает в должности старшего научного сотрудника лаборатории асимметрического синтеза ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург.

Диссертация выполнена в лаборатории асимметрического синтеза ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Минобрнауки России.

Научный консультант – доктор химических наук, профессор, Краснов Виктор Павлович, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория асимметрического синтеза, заведующий лабораторией.

Официальные оппоненты:

Кучин Александр Васильевич – доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Сыктывкар, лаборатория органического синтеза и химии природных соединений, главный научный сотрудник;

Фисюк Александр Семенович – доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского», кафедра органической химии, заведующий кафедрой;

Сосновских Вячеслав Яковлевич – доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Институт естественных наук и математики, кафедра органической химии и высокомолекулярных соединений, заведующий кафедрой

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 46 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 46 работ, из них 42 статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК и Аттестационным советом УрФУ, в том числе 41 статья в изданиях, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science; одна монография; три патента РФ на изобретения. Общий объем опубликованных работ по теме диссертации – 38,65 п.л., авторский вклад – 9,04 п.л.

Основные публикации по теме диссертации:

статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК и Аттестационным советом УрФУ:

1. **Груздев Д.А.** Хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина в кинетическом разделении рацемических гетероциклических аминов / **Груздев Д.А.**, Вакаров С.А., Левит Г.Л., Краснов В.П. // *Химия гетероциклических соединений* **2013**,

№ 12, 1936–1950 [*Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 49 (12), 1795–1807]. (0,94 п.л. / 0,23 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

2. **Gruzdev D.A.** Synthesis of novel purin-6-yl conjugates with heterocyclic amines linked *via* 6-aminohexanoyl fragment / Krasnov V.P., **Gruzdev D.A.**, Chulakov E.N., Vigorov A.Yu., Musiyak V.V., Matveeva T.V., Tumashov A.A., Levit G.L., Charushin V.N. // *Mendeleev Communications* **2015**, 25 (6), 412–414. (0,19 п.л. / 0,02 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

3. **Gruzdev D.A.** Acylative kinetic resolution of racemic heterocyclic amines with (*R*)-2-phenoxypropionyl chloride / Vakarov S.A., **Gruzdev D.A.**, Chulakov E.N., Sadretdinova L.Sh., Tumashov A.A., Pervova M.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. // *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, 27 (24), 1231–1237. (0,44 п.л. / 0,04 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

4. **Gruzdev D.A.** Synthesis and antimycobacterial activity of N-(2-aminopurin-6-yl) and N-(purin-6-yl) amino acids and dipeptides / Krasnov V.P., Vigorov A.Yu., Musiyak V.V., Nizova I.A., **Gruzdev D.A.**, Matveeva T.V., Levit G.L., Kravchenko M.A., Skornyyakov S.N., Bekker O.B., Danilenko V.N., Charushin V.N. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, 26 (11), 2645–2648. (0,25 п.л. / 0,02 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

5. **Gruzdev D.A.** Synthesis and antimycobacterial activity of novel purin-6-yl and 2-aminopurin-6-yl conjugates with (*S*)-aspartic and (*S*)-glutamic acids / **Gruzdev D.A.**, Chulakov E.N., Levit G.L., Kravchenko M.A., Krasnov V.P., Charushin V.N. // *Mendeleev Communications* **2017**, 27 (6), 547–549. (0,19 п.л. / 0,03 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

6. **Груздев Д.А.** Производные пурина, обладающие противотуберкулезной активностью / **Груздев Д.А.**, Мусияк В.В., Левит Г.Л., Краснов В.П., Чарушин В.Н. // *Успехи химии* **2018**, 87 (6), 604–618 [*Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87 (6), 604–618]. (0,94 п.л. / 0,19 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

7. **Gruzdev D.A.** Mutual kinetic resolution of racemic 3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-[1,4]benzoxazines with acyl chlorides of racemic *O*-phenyllactic acids

and DFT modeling of transition states / Korolyova M.A., Vakarov S.A., Kozhevnikov D.N., **Gruzdev D.A.**, Levit G.L., Krasnov V.P. // *European Journal of Organic Chemistry* **2018**, (33), 4577–4585. (0,56 п.л. / 0,09 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

8. **Gruzdev D.A.** Piezoactive amino acid derivatives containing fragments of planar-chiral *ortho*-carboranes / **Gruzdev D.A.**, Nuraeva A.S., Slepukhin P.A., Levit G.L., Zelenovskiy P.S., Shur V.Ya., Krasnov V.P. // *Journal of Materials Chemistry C* **2018**, 6 (32), 8638–8645. (0,50 п.л. / 0,07 п.л.) *Scopus*

9. **Gruzdev D.A.** Preparation of enantiomerically pure derivatives of (3-amino-1,2-dicarba-*closo*-dodecaboran-1-yl)acetic acid / **Gruzdev D.A.**, Ustinova V.O., Chulakov E.N., Ol'shevskaya V.A., Slepukhin P.A., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. // *Journal of Organometallic Chemistry* **2018**, 876 (1), 50–56. (0,44 п.л. / 0,05 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

10. Груздев Д.А. Кинетическое разделение рацемического 3-трет-бутил-4-дигидро-2H-[1,4]бензоксазина в ходе ацилирования хлорангидридами хиральных кислот / Вакаров С.А., Груздев Д.А., Чулаков Е.Н., Левит Г.Л., Краснов В.П. // *Известия Академии наук. Серия химическая* **2019**, № 4, 841–847 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, 68 (4), 841–847]. (0,44 п.л. / 0,09 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

11. Груздев Д.А. Синтез энантиомерно чистых 2-арилоксикарбоновых кислот и их производных / Вакаров С.А., Груздев Д.А., Левит Г.Л., Краснов В.П., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. // *Успехи химии* **2019**, 88 (10), 1063–1080 [*Russ. Chem. Rev.* **2019**, 88 (10), 1063–1080]. (1,13 п.л. / 0,19 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

12. **Gruzdev D.A.** Enzymatic synthesis of novel purine nucleosides bearing a chiral benzoxazine fragment / Eletskaia B.Z., **Gruzdev D.A.**, Krasnov V.P., Levit G.L., Kostromina M.A., Paramonov A.S., Kayushin A.L., Muzyka I.S., Muravyova T.I., Esipov R.S., Andronova V.L., Galegov G.A., Charushin V.N., Miroshnikov A.I., Konstantinova I.D. // *Chemical Biology & Drug Design* **2019**, 93 (4), 605–616. (0,75 п.л. / 0,05 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

13. **Gruzdev D.A.** *N*-[ω -(Purin-6-yl)aminoalkanoyl] derivatives of chiral heterocyclic amines as promising anti-herpesvirus agents / Krasnov V.P., Musiyak V.V., Vozdvizhenskaya O.A., Galegov G.A., Andronova V.L., **Gruzdev D.A.**, Chulakov E.N., Vigorov A.Yu., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Levit G.L., Charushin V.N. // *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, (30), 4811–4821. (0,69 п.л. / 0,06 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

14. **Gruzdev D.A.** Fragment-based approach to novel bioactive purine derivatives / Krasnov V.P., Levit G.L., Musiyak V.V., **Gruzdev D.A.**, Charushin V.N. // *Pure and Applied Chemistry* **2020**, 92 (8), 1277–1295. (1,19 п.л. / 0,24 п.л.) *Scopus, Web Of Science*

Монография:

15. Груздев Д.А. Кинетическое разделение рацемических аминов в результате ацилирования / Краснов В.П., Груздев Д.А., Левит Г.Л. // Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2017. – 228 с. (ISBN 978-5-7996-2115-5) (14,25 п.л. / 4,75 п.л.)

Патенты:

16. Патент РФ № 2570113 С1. МПК⁷ C07D 473/16, A61P 31/06. *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицин, обладающий противотуберкулезной активностью / Кравченко М.А., Краснов В.П., Вигоров А.Ю., **Груздев Д.А.**, Левит Г.Л., Скорняков С.Н., Даниленко В.Н., Чарушин В.Н.; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН – заявл. 08.12.2014; опубл. 10.12.2015.

17. Патент РФ № 2599577 С2. МПК⁷ C07D 473/16, A61P 35/00. Амиды *N*-(2-аминопурин-6-ил)-6-аминокапроновой кислоты, обладающие противоопухолевой активностью, и способ их получения / Краснов В.П., **Груздев Д.А.**, Левит Г.Л., Чулаков Е.Н., Вигоров А.Ю., Даниленко В.Н., Мусияк В.В., Вакаров С.А., Алексеева М.Г.; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН – заявл. 21.01.2015; опубл. 10.08.2016.

18. Патент РФ № 2644351 С1. МПК⁷ C07D 473/02, A61K 31/52, A61P

31/16. (3*S*)-4-[6-(Пурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин и (3*R*)-4-[6-(пурин-6-иламино)гексаноил]-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазин, обладающие противовирусной активностью / Мусияк В.В., Галегов Г.А., Андропова В.Л., Краснов В.П., Левит Г.Л., **Груздев Д.А.**, Чулаков Е.Н., Чарушин В.Н.; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН – заявл. 15.11.2016; опубл. 09.02.2018.

На автореферат поступили отзывы:

1. Аксенова Николая Александровича, доктора химических наук, доцента, профессора кафедры органической и аналитической химии Химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь. Содержит вопросы об установлении конфигурации продуктов кинетического разделения, свойствах продуктов параллельного кинетического разделения.

2. Островского Владимира Ароновича, доктора химических наук, профессора, профессора кафедры химии и технологии органических соединений азота ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», г. Санкт-Петербург. Содержит замечание, касающееся выводов № 1 и 2 по работе, которые носят характер констатаций.

3. Петрова Александра Юрьевича, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармации и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург. Без замечаний.

4. Мельниковой Ольги Александровны, доктора фармацевтических наук, доцента, заведующего лабораторией готовых лекарственных форм Инновационного центра химико-фармацевтических технологий Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург. Содержит вопросы об использовании метода рентгеноструктурного анализа в

работе и подтверждении состава и чистоты производных пурина методом элементного анализа.

5. Мифтахова Мансура Сагарьяровича, доктора химических наук, профессора, заведующего лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского института химии ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, г. Уфа. Содержит замечания к выбору механизма реакции ацилирования и возможности использования в кинетическом разделении вместо хлорангидридов других активированных карбоксипроизводных.

6. Салахутдинова Наримана Фаридовича, доктора химических наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующего Отделом медицинской химии ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск. Содержит вопросы о возможности получения энантиомерно чистых алифатических аминов с помощью кинетического разделения и выборе глутаминсинтетазы *Mycobacterium tuberculosis* в качестве мишени действия производных пурина.

7. Коршуна Владимира Аркадьевича, доктора химических наук, заведующего лабораторией молекулярного дизайна и синтеза ФГБУН Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, г. Москва. Содержит замечание, касающееся нумерации соединений.

8. Федорова Алексея Юрьевича, доктора химических наук, профессора РАН, заведующего кафедрой органической химии Химического факультета ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород. Без замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их широкой известностью своими достижениями и исследованиями в области химии гетероциклических соединений, наличием публикаций в ведущих рецензируемых изданиях.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема разработки универсальных методов получения на основе аминокислот энантиомерно чистых соединений различных классов, производных азотсодержащих гетероциклических, а также борорганических соединений, имеющая важное социально-экономическое значение.

Диссертация, связанная с несколькими направлениями использования аминокислот в органической химии, медицинской химии и науках о материалах, обладает внутренним единством. Предложенные в работе научные подходы и решения хорошо аргументированы, проведена их оценка в сравнении с другими известными решениями.

Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

- предложены синтетические подходы к новым хиральным ацилирующим агентам на основе *N*-защищенных аминокислот и близких по структуре хиральных кислот;
- разработан метод диастереоселективном ацилировании рацематов хлорангидами *N*-защищенных аминокислот, 2-арилокси- и 2-арилпропионовых кислот, позволяющий получать диастереомерно и энантиомерно чистые соединения;
- разработаны методы синтеза хиральных производных пурина и 2-аминопурина, включая нуклеозиды и их аналоги, содержащих в положении 6 пурина остатки аминокислот, дипептидов и гетероциклических аминов;
- среди полученных в работе новых пуринил- и 2-аминопуринил-производных аминокислот и хиральных гетероциклических аминов выделены соединения-лидеры, обладающие значительной антимикробактериальной и антигерпетической активностью;

- предложены синтетические подходы к новым производным и аналогам природных аминокислот, содержащим в структуре остатки 1,2-дикарба-клозо-додекаборана (карборана), в том числе энантиомерно чистым планарно-хиральным соединениям;

- впервые показано, что среди карборансодержащих производных аминокислот имеются соединения, кристаллы которых обладают высокой пьезоэлектрической активностью.

Значение диссертационной работы для практики заключается в том, что в результате систематического изучения кинетического разделения с помощью производных аминокислот и соединений близкой структуры разработаны новые эффективные методы получения энантионочистых гетероциклических аминов (*R*)- и (*S*)-рядов, в том числе полупродуктов в синтезе препаратов, используемых в клинической практике, и соединений с потенциальной биологической активностью. Разработан оригинальный метод получения ключевого полупродукта в синтезе препарата Левофлоксацин, использованный для создания оригинальной отечественной технологии получения субстанции этого антибиотика.

Разработаны эффективные и удобные с практической точки зрения подходы к получению энантиомерно чистых конъюгатов пурина с хиральными аминокислотами и аминами. На примере полученных в работе пуринил-производных аминокислот и аминов показаны перспективы получения эффективных агентов для лечения социально значимых заболеваний. Обнаружены соединения, обладающие высокой ингибирующей активностью в отношении *Mycobacterium tuberculosis* (лабораторного штамма и клинического штамма с множественной лекарственной устойчивостью), а также в отношении вируса герпеса простого типа 1 (в том числе, ацикловир-резистентного штамма). Сделаны выводы о взаимосвязи строения и биологической активности новых хиральных производных пурина. Указанные результаты могут быть использованы для создания новых эффективных средств лечения инфекционных заболеваний.

