

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Груздева Дмитрия Андреевича «Производные аминокислот для кинетического разделения рацематов, дизайна лекарств и новых материалов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Груздева Дмитрия Андреевича представляет собой серьезное научное исследование в области органической химии, посвященное разработке на основе аминокислот новых хиральных реагентов, пригодных для получения энантимерно чистых соединений, представляющих интерес в качестве лекарственных препаратов и функциональных материалов. В работе описан широкий круг хлорангидридов N-защищенных аминокислот как хиральных ацилирующих агентов для кинетического разделения рацемических гетероциклических аминов и осуществлено получение большого числа энантимерно чистых аминов. Повышенный интерес к этой проблеме вызван тем, что фармакологическая активность многих используемых медицинских препаратов в значительной степени зависит от их энантимерной чистоты, что определяет актуальность и значимость данной диссертации. Поскольку получение энантимерно чистых веществ является одной из наиболее важных задач современного органического синтеза, введение в практику новых хиральных агентов, позволяющих достичь этой цели благодаря разной скорости взаимодействия с индивидуальными стереоизомерами рацемата, занимает особое место.

Диссертационная работа объемом 393 страницы построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, насчитывающего 430 наименований. Во введении обоснованы актуальность темы диссертационной работы, выбор объектов исследования, сформулированы цели и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Литературный обзор (35 стр.) посвящен аминокислотам и их аналогам в кинетическом разделении рацемических аминов. В нем обобщены и проанализированы общие сведения по кинетическому разделению, а также по кинетическому разделению рацемических аминов в ходе энантиоселективного и диастереоселективного ацилирования. Из обзора следует, что метод кинетического разделения является мощным инструментом не только для получения хиральных соединений, но и новых данных о механизмах асимметрических превращений.

В главах 2, 3 и 4, каждая из которых состоит из нескольких разделов, представлены основные научные результаты, полученные Груздевым Д.А. в процессе выполнения диссертационной работы. При ознакомлении с этими главами становится ясно, что работа состоит из трех больших блоков, объединенных аминокислотами. Первый из них, глава 2, включает в себя диастереоселективное ацилирование хлорангидридами N-защищенных (*S*)-аминокислот, 2-арил- и 2-арилоксипропионовых кислот и получение энантиомерно чистых аминов с помощью кинетического разделения (КР). В первую очередь был синтезирован широкий ряд хиральных ацилирующих агентов на основе N-защищенных (*S*)-аминокислот, а в качестве субстратов для КР использовались рацемические гетероциклические амины типа 3,4-дигидробензоксазина и 1,2,3,4-тетрагидрохинолина. В ходе ацилирования аминов хлорангидридами с достаточно высокой стереоселективностью получены смеси диастереомерных амидов. В большинстве случаев наблюдалось преимущественное образование (*S,S*)-диастереомеров амидов и преобладание (*R*)-энантиомеров в непрореагировавших аминах. Следует отметить, что при замене фталоильной защиты на нафталоильную при неизменной конфигурации хирального центра наблюдалось преобладание (*R,S*)-диастереомерных амидов. Абсолютная конфигурация полученных продуктов строго доказана, в том числе с привлечением метода РСА.

Большое внимание в работе уделено хлорангидридам на основе 2-арил- и 2-арилоксипропионовых кислот и их взаимодействию с гетероциклическими аминами, как рацемическими, так и хиральными. Изучение этой реакции позволило установить целый ряд факторов, определяющих стереохимический результат КР, и найти высокоэффективные разделяющие агенты. С привлечением квантово-химических расчетов методом DFT изучен механизм реакции и показано, что ацилирование аминов хлорангидридами протекает по синхронному S_N2 -подобному механизму, а стереоселективность реакции обусловлена различиями в характере ароматических взаимодействий.

Среди многочисленных примеров успешного разделения энантиомеров путем ацилирования гетероциклических аминов хлорангидридами хиральных кислот особо следует отметить получение (*S*)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина, который является важным полупродуктом в синтезе противобактериального препарата Левофлоксацина. Некоторые труднодоступные (*S*)- и (*R*)-энантиомеры хиральных гетероциклических аминов методом КР позволил получить с *ee* > 99%, что свидетельствует о его большой практической значимости. Гидролиз продуктов КР, диастереомерно чистых амидов, в зависимости от строения амидов проходит как в кислых, так и в щелочных

условиях, а число хиральных аминов удалось расширить за счет дополнительных трансформаций диастереомерно чистых амидов (нитрование, окисление).

Глава 3 диссертации посвящена получению конъюгатов пурина, имеющих в своей структуре остатки природных аминокислот и хиральных гетероциклических аминов, а также поиску среди них биологически активных веществ, поскольку получение структурных аналогов природных метаболитов на основе пурина является перспективным путем создания противовирусных, противоопухолевых и антимикобактериальных лекарственных препаратов. В первую очередь путем нуклеофильного замещения хлора в 2-ацетамидо-6-хлорпурине под действием *трет*-бутиловых эфиров (*S*)-аминокислот в диметилацетамиде был получен широкий ряд новых конъюгатов 2-аминопурина, содержащих в своем составе сложноэфирную, карбоксамидную и карбоксильную группы, из которых удалось синтезировать защищенные пуринил-дипептиды и производные свободными функциональными группами.

Далее диссертантом был предложен путь синтеза новых производных пурина и 2-аминопурина, содержащих фрагмент этилендиамина и остатки (*S*)-аспарагиновой и (*S*)-глутаминовой кислот, для чего был разработан оригинальный метод получения их избирательно защищенных и энантиомерно чистых производных. Конденсацией этих производных (*S*)-аспарагиновой и (*S*)-глутаминовой кислот с (пурин-6-ил) производными этилендиамина, были синтезированы энантиомерно чистые пуринсодержащие производные (*S*)-аспарагина и (*S*)-глутамина, представляющие большой интерес для медицинской химии.

В работе впервые синтезирован широкий ряд конъюгатов пурина и 2-аминопурина с энантиомерно чистыми хиральными гетероциклическими аминами, полученными в результате КР, причем связывание фрагментов пурина и амина осуществлялось как напрямую, так и с использованием аминокислотного линкера. Наибольшие трудности встретились при прямом замещении хлора в 6-хлорпуринах на остаток гетероциклического амина, являющегося по существу ароматическим амином. Наиболее предпочтительным методом синтеза (N-пурин-6-ил) производных оказалось проведение реакции без катализатора или при нагревании 2-амино-6-хлорпурина с аминами в воде в присутствии серной кислоты. На основе конъюгатов пурина с аминокислотами и хиральными аминами была также продемонстрирована возможность получения нуклеозидов, часть из которых была выделена в чистом виде. Биологические исследования синтезированных хиральных производных пурина выявили их антимикобактериальную и противовирусную активность.

Глава 4 диссертации посвящена синтезу ряда новых планарнохиральных карборансодержащих производных аминокислот и дипептидов, многие из которых были получены в энантимерно чистом виде. Строгое доказательство стереохимии этих сложных молекул стало возможным благодаря широкому использованию препаративной ВЭЖХ и метода РСА. Следует отметить, что среди карборансодержащих производных аминокислот обнаружены соединения, кристаллы которых обладают значительной пьезоэлектрической активностью, обусловленной взаимной ориентацией остатков клозо-карборана и аминокислотных фрагментов.

Глава 5 включает экспериментальную часть работы и содержит описание методов синтеза и характеристики всех вновь полученных соединений. Все методики, спектральные и аналитические данные оформлены аккуратно, в одном стиле и тщательно выверены.

В целом, Груздев Д.А. внес значительный вклад в химию аминокислот, обогатив ее как в чисто синтетическом, так и прикладном плане, а его докторская диссертация представляет собой очень интересную и добротную выполненную экспериментальную работу в этой области органической химии. Строение всех синтезированных соединений, большинство из которых были энантимерно чистыми, подтверждено спектральными методами и РСА, а их индивидуальность контролировалась ВЭЖХ и данными элементного анализа. Автор хорошо владеет современными методами установления структуры сложных органических молекул и правильно трактует полученные экспериментальные данные. Обсуждение результатов написано грамотно и профессионально, а сама работа оформлена очень тщательно и аккуратно.

Замечание есть только по величине шрифта в структурах на рисунке 2.17 – в одной слишком крупно, а в другой слишком мелко. Очень редко, но все же иногда попадаются опечатки, например, на стр. 68 (присутствие взаимодействие), стр. 73 (результатами), стр. 91 (дважды $2R,4R,5S$), уточнить “Структура амида (+)?-($2R,4R,5S$)-46”, стр. 98 (пуринил-дипептиды), стр. 119 (противогерпетической), стр. 144 (борсодержащих).

В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

- 1) Нет ли ошибки в таблице 2.7, где для **6b** при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ указана меньшая величина для de и s . Если все правильно, то с чем это связано?
- 2) Как надо понимать величины 199 и 499 для фактора селективности s (табл. 2.9, продукт **34b**)?
- 3) В таблице 2.11 величины de и ee указаны с точностью до десятых. Насколько можно доверять таким цифрам?

4) Сопровождались ли получение и превращения описанных в работе производных клозо-карборана процессами деборирования и рацемизации?

5) Проводилось ли тестирование полученных в работе производных карборана в качестве агентов для БНЗТ?

В заключение следует отметить, что диссертационная работа Груздева Д.А. представляет несомненный интерес для химиков-органиков, работающих в области синтеза энантимерно чистых продуктов, природных и биологически активных соединений. Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание работы, которая вносит весомый вклад в химию аминокислот и хорошо апробирована (45 статей и патентов, 30 тезисов докладов). Считаю, что представленная работа «Производные аминокислот для кинетического разделения рацематов, дизайна лекарств и новых материалов» представляет собой законченное исследование, соответствует специальности 02.00.03 – Органическая химия и отрасли химических наук и требованиям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Груздев Дмитрий Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Согласен на размещение своих персональных данных в документах диссертационного совета УрФУ 02.02.20 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Зав. кафедрой органической химии и
высокомолекулярных соединений
Института естественных наук и математики
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Уральский федеральный университет имени
первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
доктор химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»,



Сосновских Вячеслав Яковлевич

11 января 2021 г.

Почтовый адрес: Россия, 620000, г. Екатеринбург, пр. Ленина, 51
тел. 8(343)261-68-24; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Подпись Сосновских В.Я. заверяю:

ведущий документовед
ФГАОУ

В. Жукова