

**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**

Многообразие структур и свойств аминокислот, а также широкое распространение их позволяет находить разнообразное применение этих молекул во многих областях органической и медицинской химии. Рассматриваемая диссертационная работа охватывает несколько важных направлений использования аминокислот и их производных. Это получение энантиомерно чистых соединений, создание новых агентов для борьбы с инфекционными заболеваниями и создание основы для получения органических материалов с полезными свойствами.

Современную химическую науку невозможно представить без работы с хиральными соединениями. Гомохиральность и доступность аминокислот в энантиомерно чистой форме делает их универсальной основой для хиральных катализаторов, лигандов и расщепляющих агентов. Несмотря на огромный прогресс асимметрического синтеза, разделение рацематов не утратило своего значения и продолжает лежать в основе получения многих промышленно важных энантиомерно чистых соединений. В число важнейших методов получения энантиомерно чистых соединений входит кинетическое расщепление рацематов.

В последние десятилетия при создании лекарств самое пристальное внимание уделяется их пространственной конфигурации, стереоизомерной чистоте. Хиральность присуща большинству биологических мишеней, соответственно, использование энантиомерно чистых лекарственных соединений в большинстве случаев позволяет обеспечить высокую избирательность действия, снизить токсичность и вероятность побочных эффектов. Важным способом модификации структуры фармакологических агентов является введение в их структуру фрагментов природных аминокислот.

В настоящее время большое внимание уделяется использованию органических соединений для создания материалов, обладающих полезными свойствами и в то же время являющихся биосовместимыми, биоразлагаемыми и безвредными для окружающей среды. Аминокислоты, с учетом разнообразия их структуры и доступностью в энантиомерно чистой форме, способны служить платформой для создания материалов, обладающих разнообразными диэлектрическими, хироптическими и другими свойствами.

Вышеизложенное позволяет сделать вывод о высокой **актуальности** диссертационной работы Д.А. Груздева.

Диссертация Груздева Д.А. состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Главы 2, 3 и 4), экспериментальной части (глава 5), заключения и списка литературы. Работа изложена на 393 страницах, содержит 87 схем, 31 таблицу и 43 рисунка. Список литературы включает 430 наименований.

Во введении диссертации отражены все пункты, предусмотренные п. 28 Положения о диссовете УрФУ и ГОСТ Р 7.0.11–2011. Представлено краткое обоснование актуальности исследования, отмечены научная новизна, теоретическая и практическая

значимость работы, обозначены личный вклад автора, основные положения и результаты, выносимые на защиту.

Широкое структурное разнообразие, доступность производных аминокислот в энантиомерно чистой форме и их биосовместимость позволили сформулировать цель исследования: «разработка оригинальных подходов к созданию на основе аминокислот и родственных соединений новых хиральных реагентов, пригодных для получения энантиомерно чистых веществ – потенциальных лекарственных средств и функциональных материалов». Задачи исследования связаны с разработкой эффективных методов получения энантиомерно чистых аминов, основанных на диастереоселективном ацилировании рацематов, с созданием потенциальных противотуберкулезных и противовирусных агентов на основе конъюгатов пурина с аминокислотами и хиральными аминами, а также с получением новых борсодержащих производных аминокислот, пригодных для использования в медицинской химии и химической физике.

Для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач был применен комплексный подход, предусматривающий использование аминокислот в качестве синтетической платформы для создания эффективных расщепляющих агентов, получения новых хиральных биологически активных соединений, а также соединений с полезными физическими свойствами.

Методология исследования включала использование широкого набора синтетических и аналитических приемов, применяющихся в современном органическом синтезе. Установление и доказательство молекулярной структуры и чистоты соединений осуществлены с помощью методов элементного анализа, спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$ , высокоэффективной жидкостной и газовой хроматографии, хроматомаксиметрии и рентгеноструктурного анализа. Биологическое тестирование соединений, полученных в работе, проведено в профильных учреждениях с использованием стандартных биологических моделей, соответствующим мировым стандартам в этой области. Определение пьезоэлектрической активности новых карборансодержащих аминокислот и ее корреляция с особенностями молекулярной упаковки проведены с использованием сканирующей микроскопии пьезоэлектрического отклика и рентгеноструктурного анализа. Использование для оценки физико-химических и биологических свойств соединений, полученных в работе, современных надежных приемов и методов позволяет сделать заключение о высокой достоверности представленных в диссертации Груздева Д.А. результатов.

Литературный обзор, выделенный в отдельную главу 1, изложен на 35 страницах и содержит 78 литературных ссылок. Представленные в обзоре литературные сведения о кинетическом разделении рацемических аминов с использованием производных и аналогов аминокислот являются выдержкой из более обширных опубликованных при участии автора монографии и обзоров. Главы 2 и 3 диссертации, связанные с получением биоактивных производных пурина и получением карборансодержащих аминокислот, содержат специальные разделы с краткими обзорами литературы по каждому из выбранных направлений (28 и 43 литературных источника соответственно). В связи с тем, что в настоящей диссертации реализовано несколько направлений использования производных аминокислот, дополнение основного литературного обзора краткими обзорами в главах 2 и 3 выглядит вполне обоснованным.

Основные научно-практические достижения диссертации могут быть представлены следующим образом. В результате исследования Груздева Д.А. выполнен цикл работ по кинетическому разделению рацемических аминов с использованием хиральных ацилирующих агентов на основе аминокислот и соединений близкой структуры. Данное направление исследований развивается в лаборатории асимметрического синтеза ИОС УрО РАН, возглавляемой проф. В.П. Красновым, на протяжении более двух десятилетий. По данной тематике диссертантом в соавторстве опубликованы монография, два обзора и 18 оригинальных статей в международных изданиях. В результате обширного исследования диастереоселективного ацилирования аминов хлорангидридами установлено, что реакция протекает по синхронному механизму, а ее стереохимический результат в большой степени обусловлен ароматическими взаимодействиями в переходном состоянии. Попытка по-новому взглянуть на механизм реакции ацилирования аминов, несомненно, придает работе серьезную теоретическую значимость. При участии автора реализован уникальный вариант параллельного кинетического разделения рацемата с помощью пары реагентов, полученных из единого хирального предшественника (аминокислоты (S)-фенилаланина). Практическим результатом работы является обнаружение ряда эффективных разделяющих агентов, позволяющих получать (R)- и (S)-энантиомеры гетероциклических аминов, в том числе предшественники для синтеза лекарств.

В работе предложены методы получения новых производных пурина и 2-аминопурина. Соединения данной группы представляют собой структурные аналоги природных нуклеиновых оснований и являются перспективными кандидатами для поиска среди них соединений с противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой активностью. В диссертационной работе проводилась оценка некоторых из видов активности. Так, среди конъюгатов пурина и 2-аминопурина с природными аминокислотами и дипептидами удалось обнаружить соединения-лидеры с высокой активностью в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, в том числе в отношении клинического штамма с множественной лекарственной устойчивостью. Сделанная в работе попытка объяснить механизм антимикобактериального действия пуринил-аминокислот и пептидов заслуживает положительной оценки, хотя данное направление работы, по-видимому, находится только на начальной стадии. Хиральные гетероциклические амины, синтезированные по методу, разработанному при участии Груздева Д.А., были положены в основу структуры конъюгатов пурина, проявивших высокую активность в отношении вируса герпеса простого первого типа, в том числе ацикловир-резистентного штамма. Создание препаратов для лечения туберкулеза и герпеса, обладающих новыми механизмами действия, является крайне актуальной задачей и содействует решению глобальной задачи по борьбе с данными социально значимыми заболеваниями.

Разработка методов синтеза широкого круга *клозо*-карборансодержащих производных аминокислот, предпринятая в работе, открывает перспективы получения как фармакологических агентов (в первую очередь, препаратов адресной доставки бора для использования в бор-нейтронозахватной терапии опухолей), так и материалов с полезными свойствами. Дизамещенные производные *клозо*-карборана, выбранные в качестве объектов исследования, обладают уникальным свойством паланарной

хиральности. В диссертации Груздева Д.А. большое внимание уделено анализу изомерного состава и разработке методов получения соединений, обладающих как центральной, так и планарной хиральностью. Усилия в данном направлении позволили впервые получить ряд энантиомерно чистых производных *клозо*-карборана. На примере оценки пьезоэлектрической активности планарно-хиральных производных карборана продемонстрирован потенциал практического использования хиральных производных аминокислот, в том числе карборансодержащих, в химической физике и науках о материалах.

Разработка методов получения энантио чистых аминов, в том числе прекурсоров лекарственных препаратов, получение новых эффективных антимикобактериальных и противогерпетических агентов среди хиральных производных пурина, обнаружение соединений с высокой пьезоэлектрической активностью среди новых карборансодержащих производных аминокислот, свидетельствуют о высокой **практической значимости** исследования. Практическая ориентированность работы демонстрируется оформлением патентов РФ, связанных с биологической активностью полученных соединений.

Экспериментальная часть по объему составляет почти половину работы и содержит исчерпывающие сведения о методиках синтеза и физико-химических свойствах новых соединений, а также детали биологических испытаний. Экспериментальные методики и свойства полученных соединений представлены корректно и грамотно и полностью соответствуют сведениям, изложенным в публикациях автора по теме диссертации.

Заключение диссертации представляет собой обобщение результатов работы, обоснованных представленными в работе экспериментальными результатами. Отдельно сформулированы перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Основное содержание диссертации Груздева Д.А. изложено в одной монографии, 43 статьях в журналах, индексируемых базами данных Scopus и Web Of Science, рекомендованных ВАК и отделом аттестации УрФУ. Результаты работы представлены в виде пленарных, устных и стендовых докладов на 30 международных и всероссийских конференциях. Автореферат и публикации полностью **отражают** содержание диссертации. Проведенный анализ текста диссертации, автореферата и публикаций автора по теме исследования позволяет утверждать, что все поставленные **задачи выполнены полностью** и сформулированная в работе **цель исследования достигнута**.

Автором диссертации решена важная социально-экономическая задача – создание новых синтетических подходов к получению хиральных соединений для применения в качестве средств борьбы с инфекционными заболеваниями и основы для биосовместимых микроэлектромеханических систем. Важным достижением работы является разработка стратегии получения биоактивных производных азотсодержащих гетероциклов, основанной на кинетическом расщеплении рацематов и последующих трансформациях.

Исследование тщательно спланировано, выполнено на высоком профессиональном уровне, и его результаты грамотно изложены. Тем не менее, возникли некоторые вопросы:

1. В работе рассматривается несколько механизмов реакции ацилирования амидов и отдается предпочтение «синхронному  $S_N2$ -подобному механизму». Однако из текста остается неясным, являются ли данные представления об образовании амидной связи общепринятыми. Проводилось ли квантово-химическое моделирование, исходя из

механизма ацилирования, предусматривающего образование тетраэдрического интермедиата?

2. В диссертационной работе не обсуждается конформационное состояние циклических систем. Это очень важный момент. Пространственное строение определяется и конфигурацией, и конформацией. При *N*-ацилировании не исключено закрепление конфигурации хирального азота, так как вводится достаточно объемный заместитель, и конформационные равновесия «замораживаются». Эта возможность требует, как минимум, обсуждения.

3. Диссертантом проделана огромная синтетическая работа, результатом которой является переход к энантимерно чистым соединениям – гетероциклическим аминам и их производным. Однако, в прикладной части работы (исследование биологической активности полученных соединений) недостаточно убедительно продемонстрирована важность энантиомерной чистоты, зависимость биологической активности вещества-ингибитора от пространственного строения. Какие соединения являются лидерами? Много общих фраз типа «нами впервые показано, что среди производных... имеются соединения, активные в отношении ...». Нужны конкретные структурные обсуждения или сравнительные примеры.

4. Что послужило основанием для тестирования пьезоэлектрической активности хиральных производных карборана? Какие имелись предпосылки для того, чтобы обнаружить именно пьезоэлектрические свойства?

К замечаниям можно отнести следующее.

1. При оформлении научной работы (диссертации, отчеты, статьи, монографии и пр.) следует придерживаться устоявшейся терминологии. Например, есть четко определенные термины для обозначения процесса разделения рацемической смеси на отдельные энантиомеры – «расщепление рацемата», «расщепляющий реагент» (в английском варианте «resolution»). Термин говорит сам за себя. Автор диссертации использует термин «разделение» (separation), который носит универсальный характер и не подчеркивает специфику процесса.

2. В названиях разделов и по тексту не подчеркивается специфика исследуемого процесса кинетического расщепления. Например «2.1. Диастереоселективное ацилирование хлорангидридами *N*-защищенных (*S*)-аминокислот». «Диастереоселективная реакция» – этот термин подразумевает широкий круг превращений, а спецификой представленной работы является «кинетическое расщепление» рацемических смесей.

3. Некоторые примеры некорректных терминов: на стр. 11 «обращение стереоселективности», на стр. 12 «конформационно ограниченный пирролидиновый цикл».

4. В экспериментальной части отсутствует подробное описание результатов рентгеноструктурного анализа полученных соединений (на с. 162 представлены только номера депонентов в Кембриджском банке структурных данных). Было бы более корректно поместить основные кристаллографические данные в экспериментальную часть или оформить в виде Приложения, тем более что в разделе 4.3 работы обсуждается корреляция пьезоэлектрических свойств с особенностями молекулярной упаковки.

Указанные замечания не снижают высокого научного и методического уровня диссертационной работы Груздева Д.А.

Диссертационная работа соответствует пунктам паспорта специальности 02.00.03 – Органическая химия:

- п. 1. Выделение и очистка новых соединений.
- п. 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.
- п. 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».
- п. 9. Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами.
- п. 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Диссертация Д.А. Груздева «Производные аминокислот для кинетического разделения рацематов, дизайна лекарств и новых материалов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований изложены новые научно обоснованные решения по разработке оригинальных подходов к использованию аминокислот и родственных соединений в создании потенциальных лекарств и функциональных материалов. По своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования диссертация Д.А. Груздева соответствует требованиям пунктам 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней в УрФУ и отвечает всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук. Груздев Дмитрий Андреевич, автор рассматриваемой диссертационной работы, заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

**Официальный оппонент:**

член-корреспондент Российской академии наук,  
доктор химических наук и профессор  
по специальности 02.00.03 – Органическая химия,  
Главный научный сотрудник лаборатории  
органического синтеза и химии природных соединений  
Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

Кучин Александр Васильевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук

167000, г. Сыктывкар, Первомайская, 48

e-mail: [info@chemi.komisc.ru](mailto:info@chemi.komisc.ru)

8(212) 21-84-77

Подпись Кучина Александра Васильевича удостоверяю,  
Ученый секретарь Института химии  
ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, к.х.н.

Клочкова Ирина Владимировна