

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Груздева Дмитрия Андреевича «Производные аминокислот для кинетического разделения рацематов, дизайна лекарств и новых материалов», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

В диссертационной работе хиральные аминокислоты проанонсированы как возможные реагенты для кинетического оптического расщепления аминов в реакции с подходяще замещенными хлорангидридами аминокислот. Это практически мало исследованное направление, основное приложение аминокислот в синтезе касается их использования в качестве полифункциональных блок-синтонов и источников хиральности. Также аминокислоты перспективны в модифицировании биоактивных соединений, в качестве соединительных элементов в конъюгатах для таргетной доставки лекарств до биомишеней, в синтезе карборансодержащих аминокислот и др. Эти и другие затронутые в работе Груздева Д.А. направления исследований в области аминокислот и аналогов однозначно актуальны и затребованы для практики.

Основные достижения диссертации вкратце сводятся к следующему. Глава 2 посвящена разработке путей получения индивидуальных стереоизомеров аминов. Синтезированный ряд хиральных хлорангидридов из аминокислот, N-сульфониламинокислот, 2-арил- и 2-арилоксиалкановых кислот изучен в реакциях ацилировании производных 3,4-дигидробензоксазина и 1,2,3,4-тетрагидрохинолина. Подобраны оптимальные условия проведения реакций кинетического разделения(КР), выделены индивидуальные амины, определены значения C и S, обсуждены факторы влияющие на стереоселективность. Разработанный процесс КР использован в технологии нужного энантиомера бензоксазинового синтона для антибиотика левофлоксацина.

По главе 3. Учитывая то, что опухолевые клетки и микобактерии в развитии потребляют аминокислоты как строительный материал "прикреплением" их к лекарству можно обеспечить его доставку к биомишени. В русле вышесказанного эта часть работы посвящена получению конъюгатов пурина с аминокислотами. Базисный 2-амино-6-хлорпурин гладко реагировал с аминокислотами, приводя к продуктам замещения атома хлора при С-6. Аминокислоты использованы также в синтезе конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами. Последние вовлечены в реакции хемоэнзиматического гликозилирования с получением соответствующих рибозидов, дезоксирибозидов и арабинозидов. Из числа синтезированных соединений, биоскринингом выявлены высокоактивные против возбудителей туберкулеза и вируса герпеса соединения.

Новые материалы представлены производными карборанил-аминокислот, которые интересны планарной хиральностью и возможностями изучения пьезоэлектрических свойств.

Замечания по работе. По существу их нет. Отметим лишь мелкие ошибки, неточности и некоторые неоднозначные моменты в интерпретации результатов.

По разделу 2. В реакциях КР аминов испытаны широкий ряд N-замещенных хлорангидридов и аминов, но нет данных по варьированию в карбоксинесущей части, т.е. по использованию вместо хлорангидридов других активированных карбоксипроизводных. Возможно менее активные или более пространственно затрудненные промежуточные ацилы могли бы улучшить стереодифференциацию.

Не стоит начинать предложения с аббревиатуры КР (стр. 10, 13,17), в названии раздела 2.2 «с помощью» лучше заменить на «методом». На стр.15: «S_N2 - подобный механизм является общим для ацилирования аминов хлорангидридами». Почему не рассматривается Ad_NE -типа вариант через тетраэдрический интермедиат, ведь S_N2- замещение при sp²-углероде (C=O), в целом, под вопросом.

Резюмируя отметим, что данный исследовательский проект затрагивает различные аспекты химии, фармакологии и практического использования аминокислот и родственных структур, отличается идейной целостностью и тщательностью исполнения, материал изложен логично и высокопрофессионально. Оценивая работу как решение актуальных проблем на передовых позициях, считаю, что она по всем критериям удовлетворяет квалификационным требованиям, изложенном в п. 9-11 Положения о присуждении ученых степеней УрФУ, и ее автор Д.А. Груздев, безусловно, заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03.-Органическая химия

Заведующий лабораторией синтеза
низкомолекулярных биорегуляторов
УФИХ УФИЦ РАН
доктор химических наук
профессор

Мифтахов Мансур Сагарьярович.

Почтовый адрес: 450054, Россия, г. Уфа, просп. Октября, 69, к. 239
Тел. 8(347)235-58-47; e-mail: bioreg@anrb.ru

Подпись Мифтахова М.С. удостоверяю:

Директор УФИХ УФИЦ РАН, .

д.х.н.



Сафиуллин Р.Л.