

## ОТЗЫВ

**Профессора кафедры Органической и аналитической химии Химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», доктора химических наук, доцента Аксенова Николая Александровича на автореферат диссертации 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**

На данный момент, химические соединения, применяемые в качестве действующего начала лекарственных препаратов, а также, таковые, находящиеся на стадии клинических испытаний обязательно должны применяться в виде оптически чистых субстанций. Этим обусловлена одна из самых сложных в органическом синтезе задач получения энантимерно обогащенных соединений. При этом, ввиду ограниченного количества хиральных билдинг-блоков, предпочтение отдается именно энантиоселективным методам и методам разделения рацемических смесей, что обуславливает **актуальность темы** представленного исследования.

Диссертация Груздева Д.А. посвящена решению данной глобальной задачи с использованием производных простых и доступных соединений – аминокислот. Варьируя не только сами аминокислоты, но и изменяя защитные группы, на азоте удалось достичь впечатляющих значений факторов селективности для кинетического разделения смесей хиральных аминов, для чего было проведено комплексное исследование, включающее изучение влияния структуры амина, хлорангидрида, конфигурации образующихся амидов.

Особого внимания заслуживает невероятно ценная особенность: нафтаноильные и фталоильные производные аминокислот связывались с различными энантиомерами, что позволяет решить проблему малой доступности D-аминокислот. Таким образом, удалось осуществить и параллельное разделение смеси, используя производные единого предшественника - (S)-фенилаланина. Возможности подхода продемонстрированы на примере получения энантимерно-обогащенной субстанции Левофлоксацина в килограммовых количествах, экспериментальная партия произведена на заводе «Медсинтез». Ряд полученных амидов также оказались эффективными в качестве органокатализаторов.

Большой фрагмент работы посвящен синтезу конъюгатов пурина, содержащих хиральный центр. Как известно, производные азотистых оснований способны нарушать

синтез вирусной РНК, что делает такие соединения интересными для изучения противовирусной активности, что подтверждается, в частности, удачным опытом ученых из УрФУ с внедрением препарата Триазавирин. Особенно интересным показался хемоэнзиматический подход к гликозилированию производных 2-аминопурина, содержащих остатки аминокислот и хиральных аминов. В ряду полученных соединений были выявлены соединения с перспективной противовирусной и противотуберкулезной активностью, в том числе по отношению к формам, обладающим МЛУ, что является одним из важных вызовов современной медицинской химии. Заслуживают внимания и хиральные производные карборана, впервые полученные в ходе выполнения данной работы. Исходя из возможного применения в БНЗТ, структура соединений модифицировалась для увеличения биологической доступности. Интересны и их пьезоэлектрические свойства. Показано, что различные энантиомеры проявляют равный по модулю, но различающийся по направлению пьезоотклик, что может послужить основой для создания материалов с интересными свойствами.

Использованная в исследовании совокупность методов ЯМР, ИК, РСА, хроматографических методов в том числе, с хиральной неподвижной фазой и квантово-химических расчётов не оставляют сомнений в представленных выводах.

Результаты работы представлены в виде более чем 40 статей в ведущих научных журналах, в том числе и высокорейтинговых (Q1). Всё вышесказанное не оставляет сомнений в **практической значимости** и **новизне работы**. Материал имеет широкую апробацию на ведущих российских конференциях.

В ходе ознакомления с авторефератом возникли следующие вопросы:

1. Страница 8, схемы 3 и 4. Каким именно образом устанавливалась конфигурация амидов **7-26**?
2. Страница 11. Очень интересное параллельное разделение с использованием *N*-нафталоил- и *N*-фталоил-(*S*)-аминокислот. Насколько сильно различаются хроматографически образующиеся амиды? Пробовали ли Вы использовать фталевый ангидрид функционализированный, например, гидроксильной, нитрильной, карбоксамидной группами, галогенами?

Представленные вопросы не несут критического характера, а, являются следствием интереса к работе. Диссертация полностью соответствует по содержанию специальности 02.00.03 – органическая химия и удовлетворяет требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (пп. 9, 10, 11 Положения о присуждении ученых степеней в

УрФУ), а ее автор, Груздев Дмитрий Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Аксенов Николай Александрович,

доцент, доктор химических наук по специальности

02.00.03 – органическая химия,

профессор кафедры органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Телефон: 8(8652)33-08-56.

E-mail: [naksenov@ncfu.ru](mailto:naksenov@ncfu.ru).

Почтовый адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1.

25.12.2020

Аксенов Н.А.

ПОДПИСЬ  
УДОСТОВЕРЯЮЩАЯ  
начальник Управления  
делами СКФУ



Погачева А. В.