

## ОТЗЫВ

официального оппонента Сухорукова Алексея Юрьевича  
на диссертационную работу Зарезина Данила Петровича  
**«Синтез пептидов и пептидомиметиков на основе многокомпонентных  
реакций с изоцианидами»**, представленной на соискание ученой степени  
кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая  
химия.

Изонитрилы, благодаря своей уникальной структуре и множественной реакционной способности, всегда находились в центре внимания химиков-органиков. Мульти-компонентные конденсации с участием изонитрилов, такие как реакции Пассерини, Уги и их многочисленные вариации прочно вошли в арсенал современного органического синтеза. Ценность этих синтетических методов состоит в том, что они открывают доступ к сложным биомолекулам – пептидам и пептидомиметикам – в очень короткое число синтетических стадий исходя из простейших органических соединений.

Однако, несмотря на уже практически столетнюю историю развития многокомпонентных реакций с участием изоцианидов, в этой области все еще существует множество проблем. Ключевая из них – это направленный контроль стереоселективности этих процессов с целью получения продуктов в диастерео- и энантиомерно чистом виде. Как известно, стереохимия имеет определяющее влияние на функции биомолекул, поэтому современные методы органического синтеза всегда имеют пути реализации в асимметрическом варианте с использованием хиральных исходных реагентов или катализаторов. Применительно к многокомпонентным реакциям с участием изоцианидов методы энантиоселективного катализа для наведения асимметрической индукции пока развиты плохо и имеют множество ограничений связанных с субстратной специфичностью. В то же время, доступность оптически активных исходных соединений для реакции Уги и Пассерини из источников “chiral pool” открывает поистине безграничные

возможности для получения энантимерно чистых биоактивных продуктов. Исследованию этих возможностей и посвящена диссертационная работа Зарезина Данила Петровича.

В первой части работы автором были получены производные оптически чистых  $\beta$ -изоцианопропионовых кислот исходя из формамидов природных  $\alpha$ -аминокислот с использованием процесса их гомологизации методом Арндта-Эйстерта. Важнейшим достоинством этих хиральных изоцианидов является то, что они не рацемизируются ни при получении, ни в ходе дальнейших превращений. Полученные  $\beta$ -изоцианопропионовые кислоты вступали в реакцию Уги с образованием дипептидов, имеющих в структуре остатки  $\alpha$ - и  $\beta$ -аминокислот. Учитывая интерес к  $\beta$ -пептидам со стороны биоорганической и медицинской химии, разработанный автором метод, безусловно, имеет высокую практическую ценность. Стоит подчеркнуть, что эффективность предложенного подхода продемонстрирована получением пептидного саб-юнита природных депсипептидов жаспамида и хондрамида, а также синтезом его производных, замещенных по индольному кольцу. Хотя реакция Уги протекала в этом случае нестереоселективно, диастереомерные продукты могли быть разделены колоночной хроматографией.

Во второй части диссертационной работы автор обратился к использованию хиральных циклических аминов в т.н. реакции азидо-Уги. Автором исследован широкий спектр различных пяти-, шести- и семичленных циклических вторичных аминов в реакции конденсации с изонитрилами, азидотриметилсиланом и альдегидами. Показано, что лучшая стереоселективность достигается при использовании пиперидинов с объемными заместителями в положении 2. Используя эту находку, автором получена серия энантимерно чистых тетразолов, в подавляющем большинстве случаев с исключительной стереоселективностью. В дальнейшем, автор применил этот подход для синтеза производных природного алкалоида цитизина, модифицированных тетразольными



фрагментами. К сожалению, в реакциях азидо-Уги с этим природным вторичным амином наблюдалась существенно меньшая диастереоселективность. Тем не менее, полученные продукты, при условии их разделения на индивидуальные энантиомеры, представляют интерес для изучения физиологической активности.

Наконец, в третьей части работы автором разработан удобный метод получения энантиомерно чистых  $\alpha$ -тетразолил-замещенных карбоновых кислот по реакции азидо-Уги с ОВО-защищенными производными  $\alpha$ -изоцианокрбоновых кислот. Ключевым преимуществом ОВО-производных является невозможность рацемизации стереоцентра в их  $\alpha$ -положении.

Диссертационная работа построена традиционным образом и состоит из введения, обширного литературного обзора по применению diazoacetone в синтезе пептидов и их аналогов, обсуждения результатов, подробной экспериментальной части, выводов и списка литературы. Выводы и основные положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют содержанию работы. Достоверность результатов не вызывает сомнений.

Диссертация Зарезина Данила Петровича является целостным и законченным исследованием, отвечающим критериям научной новизны и имеющим практическую ценность для органической и медицинской химии. Результаты работы достойно опубликованы и представлены на нескольких научных конференциях.

По работе имеется несколько замечаний частного характера:

- 1) На стр. 91 автор указывает, что РСА продукта **27ab** подтверждают предложенную им стереохимическую модель присоединения изоцианидов к цитизину со ссылкой на Схему 20. Однако на Схеме 20 приведено лишь уравнение реакции с изображением экспериментально установленной стереохимии. Какого-либо обсуждения причин образования именно этого стереоизомера не приводится. Стоило изобразить трехмерную структуру

интермедиата и показать стерически наиболее предпочтительную атаку изоцианида.

- 2) Делались ли автором попытки использовать другие источники азиданиона (кроме  $\text{TMSN}_3$ ) в реакции азидо-Уги?
- 3) На страницах 71 и 72 не указано соотношение диастереомеров для продуктов **8e-g** и **9a**.
- 4) В описании спектров ЯМР некоторых соединений (почти все соединения **8**, а также **13a**, **13b**, **18a**, **17d** и др.) присутствуют только мультиплеты. Кроме того, в соединении **8f** количество протонов в описании ПМР не совпадает с брутто-формулой.
- 5) На некоторых схемах в литературном обзоре имеются ошибки, которые затрудняют понимание материала, например на Схеме 48 (стр. 35) в полупродуктах присутствует лишняя карбонильная группа; на Схеме 89 (стр. 58) неправильно расставлены заряды на атомах; на Рисунке 9 (стр. 24) некорректно изображена стереохимия; на Схеме 81 (стр. 54) пропущен катализатор (Pd-C); реакция гидрирования, показанная на Схеме 40 (стр. 32), вызывает большие вопросы; "NuH = AcONa" на Схеме 38 (стр. 31) и др. На Схемах 27, 48-50 и 76 отсутствуют выходы.
- 6) В работе присутствуют орфографические опечатки и неудачные выражения: "ротомер", "амикислотами", "морскиз", "в веден", "содержащик", "темное твердое вещество" и др.
- 7) Наличие списка использованных сокращений и английских аббревиатур, а также нумерации соединений в литературном обзоре существенно упростило бы прочтение диссертации.

Эти замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертационной работы и не затрагивают основные ее положения и выводы.

Исходя из вышеизложенного, диссертация Зарезина Данила Петровича отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова. Содержание диссертации



соответствует паспорту специальности 02.00.03 – «органическая химия», а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Зарезин Данил Петрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

**Официальный оппонент:**

Доктор химических наук,  
ведущий научный сотрудник  
Лаборатории функциональных  
органических соединений  
Института органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН



Сухоруков Алексей Юрьевич

**Контактные данные:**

Тел.: 

E-mail: 

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация 02.00.03 – «органическая химия».

Адрес официального места работы: 

Подпись Сухорукова А.Ю. удостоверенная

К.х.н., ученый секретарь ученого совета

Института органической химии им.

06.12.18



К.