

ОТЗЫВ

официального оппонента Воскресенского Леонида Геннадьевича

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.

Диссертационная работа Зарезина Д.П. посвящена разработке методов синтеза коротких пептидов и пептидомиметиков на основе многокомпонентных реакций с изоцианидами (старое название – изонитрилы). Предпосылкой для проведения работ в этом направлении явилась уникальная реакционная способность изоцианидов, открывающая путь для синтеза разнообразных соединений, таких как пептиды и депсипептиды, гетероциклические соединения и т.д. Наибольшую важность изоцианиды представляют как реагенты для многокомпонентных реакций Уги и Пассерини. Таким образом, разработка и оптимизация синтетических методов получения изоцианидов, а также исследование селективности, в том числе диастереоселективности, многокомпонентных реакций на их основе **актуальны** и лежат в русле современных тенденций «изонитрильной» органической химии.

Основная **цель работы** как раз и заключалась в отыскании оригинальных подходов к синтезу новых хиральных изоцианидов – производных изоцианопропионатов и использование оных в реакциях Уги и Пассерини и для синтеза пептидных компонентов *Жаснамида* и *Хондрамида*. Отдельно ставилась задача изучения диастереоселективности реакции азидо-Уги со вторичными аминами. В заключительной синтетической части диссертации были исследованы реакции взаимодействия изоцианидов в реакциях [3+2] циклоприсоединения с триметилсилилазидом.

Очевидно, результаты работы будут востребованы не только в фундаментальных изысканиях, но и окажутся полезными в прикладном органическом синтезе и фармации. **Практическая значимость исследования** заключается в:

- а) разработке эффективного и универсального метода синтеза хиральных производных β -изоцианопропионатов и коротких пептидов и депсипептидов, содержащих фрагмент β -аминокислот на их основе;
- б) изучении диастереоселективности многокомпонентной реакции азидо-Уги с вторичными циклическими аминами и модификация природного алкалоида *Цитизина*.
- в) отыскании подходов к синтезу хиральных тетразолилуксусных кислот, которые могут быть использованы в качестве перспективных лигандов.

Диссертация имеет стандартную структуру, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

Литературный обзор посвящён различным аспектам реакции Арндта-Эйстерта – методе синтеза аминодиазометилкетонов и последующим превращениям, построенным на продуктах данной реакции. Охватывает данные за весьма широкий период времени, включает 98 схем, 24 рисунка и цитирует результаты 218 литературных источников. Довольно логично систематизирован и даёт прекрасное представление об уже имеющихся методах построения пептидов, депсипептидов, пептидомиметиков и даже разнообразных гетероциклических соединений на основе диазометилкетонов. В целом, литературный обзор актуален, хотя на схемах и в тексте присутствуют некоторые опечатки и ошибки.

Обсуждение результатов состоит из пяти разделов, в которых последовательно описывается:

- а) синтез эфиров и амидов изоцианокарбоновых кислот с последующим их использованием в реакциях Уги и Пассерини;
- б) синтез пептидных фрагментов *Жаснамида* и *Хондрамида* с использованием разработанных методик;
- в) изучение азидо-Уги реакции с вторичными циклическими аминами, которая оказалась применимой для осуществления синтеза тетразольных производных *Цитизина*;
- г) Разработка методов получения хиральных тетразолилуксусных кислот.

Все вышеперечисленное не оставляет сомнений в высочайшей квалификации Автора. Судя по обсуждению результатов и экспериментальной части, новые

методики синтеза целевых веществ тщательно отработаны, найдены оптимальные условия проведения реакций. Все впервые полученные соединения охарактеризованы комплексом спектральных данных, для ключевых соединений выполнены РСА (например, структуры **22c** и **27ab**). И хотя экспериментальная часть оформлена не безукоризненно - встречаются неточности и опечатки, всё это не оставляет сомнений в достоверности полученных Зарезиным Д.П. результатов.

Несмотря на хорошо продуманную и оформленную работу следует высказать несколько замечаний по диссертации.

1. Диссертация содержит незначительное, но заметное количество описок, опечаток и неточностей, некоторые из которых, приведены ниже:

стр. 12 – Ацелирование

стр. 19 – β -амикислот

стр. 35 - ошибка в первой реакции схемы 48

стр.82 – вместо номера структуры **19i** нужно печатать **19f**

стр. 83 – в последнем абзаце третье предложение бессмысленное

стр. 84 – в схеме 15 ошибка в нумерации соединений, также отсутствует номер **19p**

стр. 101 – несовпадение числа сигналов протонов в спектре ЯМР ^1H с брутто-формулой

стр. 146 - вместо номера структур **5b,5c** нужно печатать **23b,23c**

и т.д.

2. Т.к. в литературном обзоре и обсуждении результатов присутствует огромное количество сокращений и аббревиатур, было бы уместно привести список сокращений на отдельной странице.

3. В литературном обзоре практически идентичные схемы реакции периодически повторяются, стоило просто делать отсылки к номерам схем прямо в тексте (например, вместо схем **18, 28, 31, 32** можно изобразить одну, аналогично для схем **62-67**).

4. Насколько оправдано обобщение вывода о сохранении конфигурации хиральных центров для соединений **2**, сделанного на одном примере, для всего ряда соединений? Тоже самое касается и конфигурации хирального центра соединений

4. Также не представлены данные о диастереомерной чистоте соединений **4o** и **4p**.

5. В схеме 21 на стр. 90 и в тексте говорится, что образуется продукт реакции азидо-Уги в виде смеси диастереомеров. Однако Автором не указывается какой диастереомер преобладает.
6. Реакция, представленная в схеме 22 на стр. 91 не соответствует полученным аддуктам. В схеме заявлена реакция с бензилизоцианидом и различными альдегидами, а продукты, наоборот содержат остаток изобутиральдегида и разных изонитрилов.
7. Следует пояснить, почему при восстановлении соединений **27** водородом на Pd/C (схема 23, стр. 92) не происходит восстановление хотя бы одной из кратных связей пиперидинового фрагмента.
8. На мой взгляд объяснение о более высоких выходах при реакции в трифторэтаноле данное Автором на странице 94 (первый абзац) не очень удачное. Увеличение кислотности, возможно, будет сказываться на разложении ОВО-защитной группы.
9. Т.к. в полученных молекулах (пептидах, производных алкалоидов, тетразолах) содержится большое число атомов азота, Автор не рассматривал возможность дополнительно использовать данные спектроскопии ЯМР ^{15}N для подтверждения строения молекул?

Отмеченные недостатки не носят существенный характер и не могут изменить выводов, приведённых в финальной части этого отзыва. В целом, диссертация Зарезина Д.П. является законченным научным исследованием, которое по постановке задачи, объёму проделанной экспериментальной работы, глубине анализа полученных результатов и достоверности доказательства строения синтезированных структур не оставляет сомнения в высокой квалификации её автора.

Содержание шести опубликованных научных статей по материалам диссертации, реферируемых наукометрической базой данных Scopus, полностью отвечает тематике исследования.

Проверка диссертации при помощи программы «Антиплагиат» (<http://www.antiplagiat.ru/>) показала умеренное количество заимствований, степень оригинальности текста превышает 80%.

Диссертация 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:

Профессор РАН, доктор химических наук,
декан факультета Физико-математических и
естественных наук
Российского Университета Дружбы Народов

Воскресенский Леонид Геннадьевич
05.12.2018

Контактные данные:

Тел:

E-mail:

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

Адрес официального места работы:

Подпись Воскресенского Л.Г. удосто
Д.ф.-м.н., ученый секретарь ученого
Российского Университета Дружбы Н