

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе СПбГУ



/Аплонов С.В./

марта 2017 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», на диссертационную работу  
ЯШИНА Николая Владимировича  
«Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот»,  
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук  
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Среди современных проблем органической и медицинской химии важное место занимает группа аминокислот, содержащая трёхуглеродный цикл. Эти структуры встречаются в природе, а присущая им конформационная жесткость способствует появлению новых фармакологических свойств. Данное диссертационное исследование базируется на синтетических достижениях, полученных в последние годы в лаборатории академика Н.С. Зефирова, где разработаны синтезы линейных, разветвленных и циклических полиспироциклопропанов (триангуланов). Логическим развитием данного направления, которому и посвящено исследование Н.В. Яшина, является переход к соединениям, содержащим несколько малых циклов с amino- и фосфонатными функциями.

Программа исследования Н.В. Яшина включала решение нескольких синтетических задач: построение полиспироциклопропановых и родственных структур, которые должны были содержать функции, легко трансформируемые в amino- или amino-фосфонатные функции. Для построения трёхчленного кольца был использован

«карбеновый» путь – каталитическое взаимодействие алифатических diaзосоединений, содержащих при diaзогруппе алкоксикарбонильный, нитро- или фосфонатный заместитель, с углерод–углеродной двойной связью метиленициклопропанового фрагмента. В результате получены серии спироциклопропанов с диэтилфосфонатной группой, диэтилфосфонатной и *трет*-бутоксикарбонильной группами, нитро- и этоксикарбонильной группами, нитро- и этилфосфонильной группами.

На следующем этапе нитрогруппу в замещенных спироциклопропанах восстанавливали в смеси Zn-уксусная кислота-изопропиловый спирт до аминогруппы, и были получены целевые аминокислоты, в том числе, содержащие и другие функции. По аналогичной схеме автор получил серию нитрополиспироциклопропановых углеводов, что позволило определить некоторые термодинамические свойства триангулановых систем.

Также был реализован универсальный подход к циклопропилглицинам из метиленициклопропанов через гидантоиновые производные. Аналогично были получены циклопропановые аминокислоты, в которых трёхчленные циклы включены в восьмичленное кольцо. В число исследованных спироциклических структур был также включен циклобутановый фрагмент: например, были получены аминокислоты, содержащие спиро[2.3]гексановый остов.

В заключение следует отметить также раздел диссертации, посвященный синтезу нового типа конформационно-жестких и изостерных аналогов ГАМК изоксазольного ряда. Стартовые соединения этого ряда получены новым способом: реакцией тетранитрометана с метилакрилатом или диэтилвинилфосфонатом.

Кроме того, в работе проведен компьютерный анализ возможной физиологической активности ряда синтезированных аминокислот, а для двух соединений были проведены *in vivo* испытания анксиолитической и транквилизирующей активности. Так, было установлено, что 4-аминоспиро[2.2]пентан-1-карбоновая (соед. 195) и 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновая (соед. 196) кислоты действительно обладают большей активностью в сравнении с эталонным соединением.

Как указано в начале отзыва, целью исследования Н.В. Яшина было развитие и расширение круга аминокислот циклопропанового ряда на основе разработки общих новых методов синтеза полициклических одно- и двухосновных аминокислот и биоизостерных им фосфоновых кислот. В диссертационной работе Яшина Н.В. поставленные задачи были полностью решены и описаны способы получения нескольких серий неизвестных спироциклопропановых аминокислот. Можно

констатировать, что Н.В. Яшиным создано новое научное направление в области направленного синтеза неизвестных групп циклопропановых аминокислот. Таким образом, научная новизна диссертационной работы Яшина Н.В. очевидна.

Практическая ценность данной работы заключается в том, что в ней разработаны и осуществлены общие методы синтеза новых типов конформационно-жестких циклопропановых кислот, являющихся аналогами природных аминокислот.

Достоверность и новизна основных выводов диссертации не вызывает сомнения. Они получены на большом объеме новых экспериментальных данных, воспроизводимых и согласующихся между собой. Строение полученных соединений подтверждено современными физико-химическими методами исследования (ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ), а состав – данными элементного анализа, данными HRMS и пр.

Полученные в диссертационном исследовании результаты изложены подробно чётко и логично. Вместе с тем, по работе можно сформулировать ряд существенных замечаний.

– Хорошо известно, что биологическая активность препарата зависит не только от диастереомерной, но и энантиомерной его чистоты. Вместе с тем, большое число соединений, полученных диссертантом, в том числе, целевые аминокислоты, синтезированы в виде смесей, по меньшей мере, двух диастереомеров, 9 соединений – в виде четырёх, а соединения 167 и 194 – в виде смесей даже 8(!) изомеров. К сожалению, в большинстве случаев эти смеси не были разделены, и даже не были выделены их главные компоненты; в диссертации не установлены и поэтому не обсуждаются конкретные конфигурации хотя бы части полученных диастереомеров, что является важным для предсказания биологической активности. Даже соединения, испытанные на биологическую активность, не разделяли на изомеры. По этой же причине не обсуждается и стереоселективность изучаемых реакций, являющаяся важнейшей их характеристикой. Это без сомнения понижает ценность полученных результатов, как с точки зрения синтетической органической химии, так и в плане возможности их использования для установления связи структура–биоактивность. Более того, неясно, на каком основании полагается, что все соединения, присутствующие в многокомпонентных смесях продуктов, являются именно диастереомерами. А вопрос о возможности получения энантиомерно чистых аминокислот циклопропанового ряда в работе вообще не поднимается.

– О физиологической активности соединений 195 и 196 (стр. 173, Табл. 16). Полученные данные имеют невысокую ценность, поскольку оба соединения представляют собой смеси диастереомеров (1:1). Станным выглядят результаты активности кислоты 195 при дозе препарата 0.1 мг/кг.

– В работе обнаружено, что при реакции «нитрокарбенов» из соответствующих diazoэфиров с виниловыми эфирами или циклопропилэтиленами образуются изоксазолин-*N*-оксиды. При обсуждении этого факта (стр. 116) рассмотрено два пути образования *N*-оксидов: 1,3-диполярное циклоприсоединение промежуточного карбена или изомеризация продуктов (1+2)-циклоприсоединения – нитроциклопропанов. Автор отдаёт предпочтение первому пути. Однако, по нашему мнению причиной формального «1,3-диполярного циклоприсоединения» нитрокарбена является не существование его в виде резонансного электромера, а образование триплетного карбена, который двухстадийно даёт изоксазолин-*N*-оксид. Хорошо известно, что 1,1-дициклопропилэтилен используется в качестве ловушки триплетных карбенов. В то же время, триплетный нитрокарбен более стабилен, чем синглетный.

– В работе приведены уникальные данные теплот образования пяти нитро-соединений, содержащих один или несколько малых циклов. Однако обсуждение (стр. 145–146, табл.9) ограничено лишь констатацией высокой энергоёмкости циклопропанов и триангуланов, и сказано, что данные использовались для дальнейших расчётов, вычисления инкрементов и т.д. (но ссылки на это не приведены).

Однако по нашему мнению сделанные замечания всё же не затрагивают основных выводов представленной работы, и можно констатировать, что диссертация Яшина Н.В. является законченным научным исследованием высокого уровня.

Форма диссертационного исследования, изложенного на 323<sup>\*</sup> страницах, традиционна: состоит из введения, литературного обзора (82 стр.), главы, в которой обсуждаются результаты собственных исследований автора (92 стр.), а также экспериментальной части (84 стр.). В этой части описан синтез и дана характеристика более 220 новых соединений. Диссертация завершается девятью выводами и списком литературы из 449 наименований.

Литературный раздел содержит сведения о синтезах циклопропановых аминокислот и конформационно-жестких аналогов ГАМК. В трёх подразделах обзора рассмотрены методы получения производных 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты, аминокислот циклопропилглицинового ряда и аналогов ГАМК, содержащих 3–5-членные циклы. Этот раздел содержит большое количество приведённых в

литературе схем синтеза аминокислот (стр. 145), написан хорошим языком, читается легко и с интересом. В нём читатель информируется о положении дел в указанной области синтетической органической химии, знакомится с логикой диссертационного исследования и формулировкой цели работы. В качестве замечания можно отметить, что в основном, обзор носит описательный характер. Автору следовало бы в некоторых случаях привести собственную, оценочную точку зрения и провести сравнительный анализ разных путей синтеза аминокислот циклопропанового ряда.

По теме диссертации опубликовано около 20 статей в высокорейтинговых международных журналах, имеется два патента, а автор 26 раз выступал с докладами на Российских и международных конференциях. Содержание диссертационной работы с достаточной полнотой отражено в автореферате и в публикациях.

По объему выполненной работы, её научному уровню, актуальности, научной новизне и значимости результатов диссертационная работа Яшина Н.В. является научно-квалификационной работой, представляющей значительный теоретический и практический интерес. Она полностью отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842). Автор работы, Яшин Николай Владимирович, несомненно, заслуживает присуждения ему искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Предложенные методы синтеза могут представлять интерес для многих научных центров, где ведутся исследования в области тонкого органического синтеза физиологически активных соединений, химии малых циклов и гетероциклов: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, НИИ Физической органической химии Южного центра РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова (Казанский НЦ РАН), Уфимский институт химии РАН.

Отзыв подготовлен доктором химических наук (специальность 02.00.03), профессором кафедры органической химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета Костиковым Рафаэлем Равиловичем (198504, Санкт-Петербург, Университетский пр. 26, Институт химии СПбГУ, электронная почта: r.kostikov@spbu.ru; rakostikov@yandex.ru; тел. +78124284047).

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного университета 3 марта 2017 г, протокол № 6.

Профессор кафедры органической химии Института химии  
Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный университет»,  
доктор хим. наук, профессор



Костиков Рафаэль Равилович

ПОДПИСЬ РУКИ  
ЗАВЕРЯЮ  
ВЕДУЩИЙ СПЕЦИАЛИСТ  
ОТДЕЛА КАДРОВ  
ПОЛСТЯНОВА





ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
(СПбГУ)

Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург, 199034  
тел./факс 328-97-88  
<http://www.spbu.ru>  
ОКПО 02068516 ОГРН 1037800006089  
ИНН/КПП 7801002274/780101001

08.02.2017 № 01-119-250

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О согласии

Уважаемый Валерий Васильевич!

В ответ на Ваше обращение (исх. МГУ от 19.01.2017 № 093/104-03.) подтверждаю согласие Санкт-Петербургского государственного университета выступить ведущей организацией по диссертации Яшина Николая Владимировича на тему: «Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот», представленной к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, и направляю сведения о Санкт-Петербургском государственном университете как ведущей организации, а также сведения о лице, утверждающем отзыв ведущей организации на данную диссертацию.

- Приложение: 1. Сведения о ведущей организации — на 2 л. в 1 экз.  
2. Сведения о лице, утвердившем отзыв ведущей организации — на 1 л. в 1 экз.

Директор Центра экспертиз

З.В. Мыскова

Исполнитель:  
Н.Ю. Климова,  
Тел.: (812) 327-46-15

**Сведения о ведущей организации**

по докторской диссертации Н.В. Яшина «Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот», по специальности 02.00.03 – органическая химия

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургский университет или СПбГУ
Ведомственная принадлежность	Правительство Российской Федерации
Почтовый индекс, адрес организации	199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. д.7/9
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	www.spbu.ru
Телефон	+7 (812) 328-97-01
Адрес электронной почты	spbu@spbu.ru
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<p>1. Kozhushkov S.I., Khlebnikov A.F., Kostikov R.R., Yufit D.S., de Meijere A. “Scalable synthesis of (1-cyclopropyl)cyclopropylamine hydrochloride” // Beilstein Journal of Organic Chemistry.– 2011. – 7.– P. 1003–1006.</p> <p>2. Молчанов А.П., Tung Tran Q., Костиков Р.Р. “Региоселективное присоединение циклических нитронов к диметилловому эфиру кислоты Фейста” // Известия РАН, сер. химич.– 2011.– № 11. С. 2252–2257.</p> <p>3. Молчанов А.П., Tran T.Q., Степаков А.В., Гуржий В.В., Костиков Р.Р. “Метил (Е)-2-(2-фенилциклопропилиден)ацетат: синтез, изомеризация и реакция с дифенилизобензофураном” // Журнал органической химии. 2013.– Т. 49.– № 4.– С. 547–551.</p> <p>4. Stepakov A.V., Larina A.G., Boitsov V.M., Gurzhiy V.V., Molchanov A.P., Kostikov R.R. “Synthesis of indene derivatives via reactions of vinylidenecyclopropanes with the N-acyliminium cations generated from hydroxylactams” //</p>



	<p>Tetrahedron Letters.– 2014. – Vol. 55.– P. 2022–2026.</p> <p>5. Ledovskaya M.S., Stepanov A.V., Molchanov A.P., Kostikov R.R. “An efficient synthesis of substituted spiro[isoxazolopyrroloisoquinolines] via diastereoselective N-acyliminium ion cyclization” // Tetrahedron. 2015.– Vol. 71.– P. 7562–7566.</p> <p>6. M.M. Efremova, A.P. Molchanov, A.G. Larina, G.L. Starova, R.R. Kostikov, A.V. Stepanov “Acid-Induced Rearrangement of Cycloadducts from Cyclopropenecarboxylates and 1,3-Diarylisobenzofurans” // Helvetica Chimica Acta.– 2016.– Vol. 99. – P. 487–493.</p>
--	--

Верно

Директор Центра экспертиз

З.В. Мыскова



**Сведения о лице, утверждающем отзыв ведущей организации**

Фамилия, имя, отчество	Аплонов Сергей Витальевич
Ученая степень и отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация	Доктор геолого-минералогических наук 01.04.12 – геофизика Геолого-минералогические науки
Наименование организации, являющееся основным местом работы, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации. Проректор по научной работе. Профессор кафедры геофизики.

Верно

Директор Центра экспертиз

З.В. Мыскова

