

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Яшина Николая Владимировича «Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Яшина Н.В. посвящена разработке новых методов синтеза циклопропансодержащих аминокислот и является закономерным развитием исследований в области химии триангуланов, которые в течение многих лет проводятся на химическом факультете МГУ имени М.В. Ломоносова под руководством акад. Зефирова Н.С. Следует отметить, что аминокислоты циклопропанового ряда занимают особое место среди неприродных аминокислот, поскольку строение этих соединений предопределяет их уникальные свойства. Циклопропановые фрагменты ограничивают конформационную подвижность молекул данных соединений, что делает возможным применение производных циклопропановых аминокислот в создании физиологически активных соединений, которые могут выступать как в роли конформационно-жестких аналогов природных аминокислот, так и входить в состав более сложных структур, например, пептидомиметиков. Создание универсальных методов получения циклопропановых аминокислот, в т.ч. полициклического строения, а также введение в их структуру дополнительных фармакофорных фрагментов или биоизостерных групп позволяет целенаправленно создавать новые перспективные аминокислоты с заданными свойствами, что делает данное научное направление, безусловно, **актуальным**.

В рамках диссертационной работы автором были разработаны общие методы синтеза двух основных типов полициклических циклопропановых аминокислот (и их биоизостерных фосфоновых аналогов), а именно: 1) производных 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты и 2) циклопропилглицинов.

Для реализации подхода к первому типу аминокислот диссертанту потребовалось изучение реакции этилнитро(диазо)ацетата с олефинами, содержащими малые циклы. С целью синтеза 1-аминоциклопропанфосфоновых кислот автору удалось разработать новый метод синтеза нитро(диазо)метилфосфонового эфира и впервые изучить его реакционную способность по отношению к олефинам в реакции [1+2]-циклоприсоединения. Для синтезированных 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и 1-нитроциклопропанфосфонатов нетривиального строения автором были найдены методы селективного восстановления до соответствующих аминоэфиров циклопропанового ряда. При разработке методов получения производных циклопропилглицина была предложена пятистадийная схема синтеза, основанная на присоединении карбенов к алкенам и реакции Штреккера в результате чего был синтезирован большой ряд циклооктановых бициклических аминокислот.

Предложенные подходы были использованы диссертантом и для осуществления направленного синтеза более сложных объектов с предсказанной физиологической активностью. В результате была синтезирована серия спиропентановых, спирогексановых и бициклононановых конформационно-жестких аналогов глутаминовой и γ -аминомасляной кислот. Отдельные представители полученных аминокислот – аналоги γ -аминомасляной кислоты – показали значительную транквилизирующую и анксиолитическую активность по данным испытаний на животных, что является важным результатом этой работы. Диссертационную работу Н.В. Яшина отличает высокий

уровень экспериментального мастерства, а также поразительное разнообразие и нетривиальность синтезированных структур, что явилось основой для обширной библиотеки новых циклопропановых аминокарбоновых и аминоксидных кислот необычного строения.

В целом, автореферат подтверждает высокий уровень экспериментальной и теоретической подготовки автора. Аналитическая часть работы включает широкое использование современных методов исследования, таких как ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, а также элементного анализа; надежность и правильность результатов по установлению строения новых соединений сомнений не вызывает.

В качестве небольших замечаний можно отметить следующее:

1) хотя раздел по получению нитроциклопропанов и нитротриангуланов представляется чрезвычайно интересным и важным в практическом плане, как с точки зрения синтеза этих уникальных структур, так и с точки зрения экспериментального определения их термодинамических свойств, тем не менее, эта часть работы несколько выпадает из заявленной тематики исследования, посвященного химии циклопропановых аминокислот; 2) несмотря на очевидную возможность реализации в асимметрическом варианте таких синтетических методов, как [1+2]-циклоприсоединение карбенов, реакция Штреккера и др., положенных в основу получения полициклических циклопропановых аминокислот, автором это направление развития тематики в рамках данной работы не изучалось. Хотя надо признать, что разработка асимметрических вариантов синтеза является вторичной задачей по отношению к ключевой проблеме - синтезу целевого энергетически богатого углеродного скелета циклопропановых производных

Высказанные замечания не носят принципиального характера и не снижают общую положительную оценку представленной диссертационной работы.

Диссертационная работа представляет собой завершенное исследование и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, объему исследований, научной новизне и практической значимости полученных в ней результатов, безусловно, соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, установленным в п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Яшин Николай Владимирович, заслуживает присуждения ему искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Главный научный сотрудник
лаборатории асимметрического катализа
ФГБУН ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова
д.х.н., профессор

Белоконь Юрий Николаевич

Белоконь Ю.Н.

Контактные данные:

yubel@ineos.ac.ru
+7 (499) 135-63-56

ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова», 119334,
г. Москва, Вавилова, д. 28. Тел. (499) 135-92-11. ineos.ac.ru.

ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ
ОТДЕЛ КАДРОВ ИНЭОС РАН

справка

2



И.В.Ильина