

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Яшина Николая Владимировича на тему "Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно жёстких и биоизостерных аналогов природных аминокислот", представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Одной из актуальных задач современной медицинской химии и тонкого органического синтеза является поиск новых конформационно жестких аналогов природных аминокислот и разработка целенаправленных методов их получения с перспективой дальнейшего использования в качестве основы при создании лекарственных препаратов избирательного действия, отличающихся от предшественников высокой эффективностью. Использование подобных соединений в качестве пептидомиметиков позволяет более детально изучить процессы метаболизма и механизмы действия ферментов в живых организмах. Встроенные в пептидные последовательности конформационно жесткие аналоги природных аминокислот изменяют структуру белка и, как следствие, его биологические свойства и функции, например, создают в белке участок цепи, более устойчивый к гидролизу.

В качестве объектов исследования Яшин Н.В. выбрал весьма перспективные пептидомиметики, содержащие циклопропановые, спиросочленёные циклопропановые фрагменты и гетероциклические остатки, а также провел биоизостерную замену карбоксильных групп в соединениях на фосфонатный фрагмент, что представляется оправданным и многообещающим при комплексном подходе к изучаемым проблемам. Автором проведены расчетные исследования по молекулярному моделированию рецепторов и докингу ряда аминокислот, для которых впоследствии была подтверждена в эксперименте на животных отчетливо выраженная биологическая активность. Значительный объем исследований посвящен общесинтетическим вопросам, касающимся особенностей [1+2]- и [3+2]-циклоприсоединения карбенов, генерируемых из диазоалканов, по кратной связи C=C соединений с малыми углеродными циклами, методов создания энергоёмких нитрозамещенных циклопропанов и триангуланов, альтернативных методов получения циклопропанзамещенных аминокислот через азлактоны и др.

Многоплановая диссертационная работа Яшина Н.В. построена по классическому типу. Во введении обсуждаются предпосылки для проведения исследований, формулируются цели и основные задачи работы. Литературный обзор посвящен систематизации и анализу литературных данных за период с 2000 по 2016 г.г. по методам синтеза циклопропановых аминокислот и конформационно жёстких аналогов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. Далее излагаются и обсуждаются собственные наработки автора. В экспериментальной части представлены оригинальные методики синтеза новых соединений, приведены их константы, данные элементного анализа и спектральные характеристики. В выводах подводятся основные итоги проделанной работы и

собственная интерпретация полученных результатов. Список цитирований включает 449 литературных источников.

По диссертационной работе есть ряд вопросов и замечаний.

1. Почему были использованы этиловые, а не метиловые эфиры диазо-соединений? Учитывая то, что, как правило, продукты их реакций с непредельными субстратами представляют двухкомпонентную смесь диастереомеров, которая не разделялась, метиловые эфиры было бы проще идентифицировать в ней спектральными методами, особенно в случае производных фосфоновой кислоты.
2. В случае диастереомеров, сигналы которых сильно перекрываются в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , был бы полезным DOSY эксперимент, что позволило бы более надежно сделать их отнесение и подтвердить структуру продуктов.
3. Утверждение на с. 114 диссертации о том, что методами ЯМР установить конфигурацию соединения **51** невозможно, не совсем верное. Есть методики, основанные на гетероядерном эффекте Оверхаузера (NOESY), которые позволяют решать подобные задачи.
4. В экспериментальной части для аминокислот **87–89**, **91**, **92**, **104–107** и др. соединений в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , снятых в  $\text{D}_2\text{O}$ , не приведены характеристические химические сдвиги протонов amino-, гидроксид- и карбоксильных групп. Эти сигналы не проявляются из-за химического обмена. Обычной практикой в таких случаях является использование в качестве растворителя смеси  $\text{D}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$  (20:80) с подавлением воды, что позволяет обнаружить указанные сигналы. На мой взгляд, это следовало бы сделать.
5. К сожалению, в диссертационной работе не приведен иллюстративный материал, в частности, спектры ЯМР продуктов, на основании которых строится доказательство их строения, выбор спиновых систем, оценка констант спин-спинового взаимодействия и т.д. Интересны в этом плане были бы рисунки спектров смесей равных количеств диастереомеров, где отнесение сигналов вызывает значительные трудности. В диссертации сообщается, что в некоторых случаях выход продуктов и соотношение диастереомеров оценивались по спектрам ЯМР  $^{13}\text{C}$  или  $^{31}\text{P}$ , насколько это корректно?
6. К замечанию методического характера следует отнести необходимость соблюдения однотипности построения названий всех новых соединений. Все-таки в экспериментальной части нужно было бы придерживаться правил ИЮПАК и называть, например, соединение не диэтиловым эфиром фосфоновой кислоты, а как диэтил...фосфонат и т.д. В экспериментальной части встречаются опечатки и неточности: где-то изомеры **A** и **B** выделены полужирным шрифтом, где-то – нет. На с. 198 для брутто-формулы соединения  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{P}$  вычисленное значение содержания водорода должно быть 7.77%, приведено 7.72%, так же как

и на с. 199 для состава  $C_8H_{11}O_4N$  водорода должно быть 5.59%, указано 5.95%.

7. В автореферате и самой диссертации сообщается, что на основе моделей структуры лиганд-связывающего домена ГАМК<sub>C</sub>-рецептора был проведен докинг новых аминокислот циклопропанового ряда, а также приведены важнейшие результаты такого исследования. Этой информации явно недостаточно, т.к. не известно, какие программы и методы докирования были использованы. Желательны были бы также рисунки сайтов связывания с указанием неспецифических взаимодействий.

Отмеченные замечания принципиально не влияют на общую положительную характеристику работы. В целом, она выполнена на высоком научном и профессиональном уровне. Научную новизну и практическую значимость работы составляют разработка препаративных методов получения этил(нитро)диазоацетата и диэтил[нитро( diazo)]метилфосфоната, использованных в качестве ключевых реагентов при создании линейки циклопропановых и триангулановых аминокарбоновых и аминокислот, содержащих спирановые и конденсированные фрагменты и представляющих интерес в качестве конформационно жестких аналогов важнейших природных аминокислот с потенциально высокой биологической активностью. Разработаны подходы к синтезу новых конформационно жестких и биоизостерных аналогов ГАМК в ряду изоксазольных аминокарбоновых и аминокислот, основанные на реакциях активированных алкенов с тетранитрометаном.

Результаты, полученные при личном участии соискателя, представляются надежными, поскольку обеспечиваются широким и квалифицированным использованием современных экспериментальных методов синтеза и физико-химических методов установления строения органических соединений: ИК и ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  и  $^{31}P$  спектроскопии, масс-спектроскопии высокого разрешения, MALDI-TOF. Эти результаты могут быть использованы в учебном процессе, например, в спецкурсах для бакалавров и магистрантов Мордовского государственного университета, других вузов страны, изучающих избранные главы органической химии, химию напряженных малых циклов, химию карбенов и диазосоединений.

В ходе выполнения работы автором проведено глубокое теоретическое обобщение и разработка новых представлений о строении и реакционной способности сложных эфиров нитро( diazo)карбоновых и –фосфоновых кислот, способов генерации из них карбенов, использовании этих интермедиагов в реакциях циклопропанирования неопределенных соединений, способах получения конформационно жестких аналогов аминокарбоновых и изостерных им фосфоновых кислот с потенциально высокой биологической активностью, способах получения энергоёмких нитрозамещенных триангуланов, что можно квалифицировать как *создание нового научного направления* в химии диазосоединений и функционализированных соединений с малыми углеродными циклами.

По материалам диссертации опубликованы в период с 2001 по 2016 г. 22 статьи в ведущих отечественных и зарубежных периодических изданиях, полно отражающих содержание диссертации, а также тезисы 25 докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях, где работа прошла апробацию. Получено два патента на изобретения. Выводы по работе обоснованы и целиком отражают ее основные достижения. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Считаю, что диссертационная работа Яшина Николая Владимировича на тему "Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно жёстких и биоизостерных аналогов природных аминокислот", представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, представляет собой законченное исследование, удовлетворяет всем требованиям, установленным пунктами 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней» в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор, Яшин Николай Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия – за разработку нового класса конформационно жёстких и биоизостерных аналогов природных аминокислот, содержащих в своем составе циклопропановые и спиросочлененные фрагменты.

Официальный оппонент, зав. кафедрой органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, профессор

Васин Виктор  
Алексеевич



**Контактные данные:**

ФИО: Васин Виктор Алексеевич

Почтовый адрес: 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68. ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва».

Телефон 8(8342)290553, e-mail: vasin@mrsu.ru



В Диссертационный Совет  
Д 501.001.69 по химическим наукам  
при МГУ им. М.В. Ломоносова

Я, Васин Виктор Алексеевич, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВО "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва", даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Яшина Николая Владимировича на тему "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.

По теме рассматриваемой диссертации имею достаточное число публикаций в рецензируемых научных изданиях, в частности:

1. Васин В.А., Коровин Д.Ю., Разин В.В. Сопряженное гало- и азидомеркурирование 1-фенилтрицикло[4.1.0.0<sup>2,7</sup>]гептана. Синтез конформационно жесткой аминокислоты с остовом бицикло[3.1.1]гептана. // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – Вып.7. – С. 940-946.

2. Васин В.А., Мастерова Ю.Ю., Безрукова Е.В., Разин В.В., Сомов Н.В. Получение 3*N*-пиразолов при взаимодействии метил- и *n*-толил(фенилэтинил)сульфонов с дифенилдиазометаном и их термические и кислотнo-катализируемые превращения // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – Вып. 6. С. – 890-899.

3. Васин В.А., Мастерова Ю.Ю., Разин В.В., Сомов Н.В. Термические, кислотнo-катализируемые и фотолитические превращения спироциклических 3*N*-пиразолов – продуктов реакций метил-, фенил- и *n*-толил(фенилэтинил)сульфонов с 9-диазофлуореном // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50. – Вып. 9. – С. 1339-1349.

Не являюсь членом экспертного совета ВАКа.

08.12.2016 г.

В.А. Васин

291  
"Подпись Васина В.А. заверяю"  
Начальник управления кадров  
9



Савинов С.В. Савинов