

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **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

Необходимо сразу отметить: Яшин Николай Владимирович принадлежит к выдающейся научной школе академика Н.С.Зефирова и вобрал в себя лучшие черты своего учителя. По привнесенному вкладу в развитие химии биологически активных аминокислот циклопропанового ряда и их биоизостерных фосфорсодержащих аналогов, уровню публикаций и своему уровню как ученого он воспринимается окружающими в качестве сложившегося доктора химических наук. Обобщение выполненных работ в виде диссертации – это не просто квалификационное сочинение, а подведение итогов в разрабатываемой им в течение пятнадцати лет области синтеза указанных выше соединений.

Циклопропанаминокислоты (ЦАК) кислоты как аналоги природных аминокислот давно интересуют исследователей как потенциальные ингибиторы рецепторов соответствующих аминокислот, в первую очередь, γ -аминомасляной кислоты. Поэтому в настоящее время разработано множество достаточно сложных синтетических схем, как правило, многостадийных, получения веществ данного вида. Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве рассмотренных в литературном обзоре примеров, речь идет о разработке того или иного подхода или методики для получения конкретных аналогов. Сразу же необходимо отметить качества литературного обзора, построенного на последних данных, – полного по широте охвата данных, снабженного большим количеством сложных схем, вполне достаточного для введения в тему. Создание общей стратегии получения различных типов аналогов природных аминокислот с малыми циклами, обеспечивающими конформационную жесткость, из литературных данных не просматривается в силу отсутствия не только такого анализа, но и недостатка синтетических изысканий.

Исходя из этого, **главной целью исследований** стала разработка подходов с достаточной степенью универсальности получения различных типов биологически активных ЦАК на основе карбеновой реакции циклопропанирования при использовании новых полифункциональных диазопроизводных, позволяющих легко получать аминокислотный фрагмент путем отработанных, стандартных превращений.

Актуальность темы и степень ее разработанности на момент начала исследований достаточно хорошо обоснованы автором во введении диссертации и подробно освещены в литературном обзоре, и не нуждаются в дополнительных пояснениях.

Научная новизна и актуальность работы связана не столько, как кажется рецензенту, с разработкой общего метода синтеза, что актуально и важно, как с вовлечением в круг реакций циклопропанирования оригинальных олефинов нового поколения, содержащих малые циклы, позволившим увидеть новые интригующие исследователя особенности стереоэлектронных взаимодействий малых циклов с этиленовой связью. Причем эти особенности взаимодействий оказывают не только количественное влияние (ускорение или замедление реакций), но и качественный характер, когда незначительные, казалось бы, изменения строения реагентов меняют направление взаимодействия. В этом плане диссертант открывает новую область фундаментальных исследований, **имеющих теоретическую значимость**, и связанную с

выяснением взаимосвязей структуры олефинов и соотношением времён синглет-триплетной эволюции в карбеноиде и скоростью реакции присоединения. Именно соотношение скоростей этих процессов, управляемое структурой олефина, и определяет специфику взаимодействий, исследованных автором. Если циклопропанирование идет быстрее синглет-триплетной эволюции, тогда получаются целевые продукты. Если синглет-триплетный процесс идет быстрее циклопропанирования, тогда автор имеет радикальный процесс присоединения и малый выход целевых продуктов. Когда скорости становятся сопоставимыми, тогда в результате взаимодействия образуется смесь продуктов (см., например, схему 9 автореферата). До работ Николая Владимировича этот очень важный момент с точки зрения теоретической органической химии в случае реакций циклопропанирования в литературе не поднимался.

Можно надеяться, что в будущем эта проблема найдёт расширенное отражение в исследованиях диссертанта, наряду с развитием работ по биологической активности синтезированных соединений, которые определяют не только потенциальную практическую значимость, но и фактическую. Уже найдены вещества, активность которых на порядок выше активности феназепама. Поэтому **практическая значимость работы** не вызывает нареканий.

Практическая значимость работы для химиков-синтетиков заключается и в том, что данная работа вводит в арсенал химиков унифицированные методы синтеза ЦАК, упрощающие синтез целевых продуктов, не говоря уже о полученных оригинальных альфа-аминофосфонатах. Аминофосфоновые кислоты и их производные, как аналоги соответствующих аминокислот, находят применение в качестве регуляторов роста растений, антибактериальных, противовирусных и противогрибковых препаратов, нейропротекторов, гербицидов, активаторов иммунной системы. Тетраэдрическая структура фосфонатной группы позволяет использовать их в качестве «аналогов переходного состояния», что позволило создать новые ингибиторы энзиматических реакций и построение трехмерных структур ряда важнейших ферментов. Обладая сильными комплексообразующими свойствами, они способны выступать в роли лигандов, что сделало возможным их применение в ионселективных электродах, в качестве комплексонов и экстрагентов редкоземельных металлов, транспортных агентов и ионообменных смол.

Вероятно, в силу специфики биологической активности полученных соединений и правил рынка автор не приводит данные по расширенному скринингу и расширенным испытаниям полученных соединений, которые, несомненно, проводились, и представляют значительный интерес. В диссертации приводится отдельный кусочек таких исследований, которые подтверждают перспективность выбранного автором направления.

В основных результатах и выводах работы детально перечислено что сделано диссертантом и нет необходимости ещё раз повторять детально это в отзыве, тем более, что на схеме 8 автореферата в обобщенном виде это всё представлено, как со стороны новых диазопроизводных, так и оригинальных олефинов, однако на одном оригинальном разделе следует остановиться отдельно. Нам хорошо известны пионерские работы Н.С.Зефирова по триангуланам. В работе продолжено развитие данного направления. Автором предложен универсальный метод получения новых энергоёмких соединений – нитротриангуланов на основе реакций гидролиза и декарбоксилирования полиспирановых 1-нитроциклопропанкарбоксилатов, что является расширением использования промежуточных нитропропанкарбоксилатов. Экспериментальным путем определены термохимические параметры для серии модельных нитроциклопропанов, содержащих спирановые фрагменты, которые подтвердили уникальность полученных соединений. Можно согласиться с автором с тем, что он не стал обсуждать детально эксплозиофорные свойства полученных соединений.

Автор исследования впервые получил уникальные данные по влиянию циклического фрагмента на реакционную способность олефинового фрагмента в реакциях

циклопропанирования. Это действительно уникальные факты. Хотелось бы видеть развёрнутые предположения о взаимосвязи структуры и реакционной способности.

Диссертанту очень хорошо известна эта проблема и непонятно – почему не обсуждается этот важный вопрос со стороны диазопроизводных.

В работе есть несколько находок и изюминок, которые обращают на себя внимание. К таковым необходимо отнести метод синтеза гетероциклических аналогов ГАМК – новых производных 5-аминоизоксазол-3-карбоновой и 5-аминоизоксазол-3-фосфоновой кислот – на основе реакции гетероциклизации коммерчески доступных винилфосфоната и винилацетатов с тетранитрометаном в присутствии триэтиламина

Необходимо отметить, что при таком обилии сложных схем и структур опечаток, ошибок и неточностей в диссертации должно быть очень много, но их оказалось меньше ожидаемого. Это стало возможным благодаря внимательности автора.

Основное замечание относится к обсуждению результатов. Автор мог бы больше внимания уделить обсуждению результатов с привлечением современных представлений органической химии, например данных ФЭС, особенно в случае сопоставления реакционной способности непредельных соединений, а их более 30, причем очень много оригинальных. Так же можно было бы использовать граничные орбитали для объяснения реакционной способности как непредельных соединений, так и нитродиазопроизводных. Однако он пошёл другим путём. Можно понять Николая Владимировича, стоящего перед дилеммой – либо весь синтетический материал с обсуждением, но тогда объём диссертации превысит разумные границы, либо только синтетический материал в ущерб обсуждению. Как истинный экспериментатор, дорожающий каждым кусочком сделанного, он выбрал последний путь. Вероятно боязнь существенного превышения разумного объёма диссертации (кто же будет читать диссертацию в 600 страниц!) можно объяснить и формат схем в работе, уменьшенных до «наноразмеров». Некоторые схемы приходилось разбирать с использованием лупы.

Замечание относительно транслитерации авторов статей и реакций с английского на русский. Сочетание «ts» по установленным правилам транскрибируется только как «ц», и поэтому не Митсунобу, а Мицунобу.

Относительно названия функциональной группы «КарбОмоил», очень часто встречающегося по тексту диссертации. Когда в молекуле дополнительно содержится функциональная группа большего старшинства, чем амидная, последняя указывается в названии как префикс. Если амидная группа присоединена к основной части молекулы со стороны карбонильной группы, то используют префикс «карбамоил» для $H_2NC(O)-$ или «R-карбамоил» для $RHNC(O)-$, где R — название заместителя при азоте, если присоединение со стороны азота, то применяется префикс «R-карбоксамидо». В последнем случае альтернативно может быть использован соответствующий префикс «ациламино».

Схема 106 (стр. 80). Пропущены условия и реагенты стадий с, d, e, и поэтому происходит непонимание описания второй половины схемы.

Рис. 2 (стр.100). Трудно согласиться, что две последние структуры являются аналогами ГАМК. Логичнее их отнести к дельта-аминокислотам.

Рис. 4 (стр.106). Рецензент, в первую очередь, для доказательства структуры цис-изомера фосфоната 16 использовал бы КССВ $^1H^3N$, так как КССВ $P-^3N$ имеет аномально малое значение в 3 Гц, что не характерно для вицинальных транс-констант P-H.

Остался без обсуждения очень интересный факт влияния анизотропии бензольного цикла на химические сдвиги в изомерах соединения 20 (стр. 107). Разница в химсдвигах одних и тех же заместителей изомеров в ПМР спектре достигает 0.5 м.д.п. Такую большую разницу можно использовать при обсуждении структур и приписании сигналов отдельным изомерам.

Относительно реакционной способности метиленициклопропанкарбоксилата 10 (стр.109). Низкий выход (около 10%) целевого продукта автор объясняет стерической

загруженностью кратной связи. С этим трудно согласиться, так как стерическая загруженность или экранирование существует только с одной стороны кратной связи. Можно предположить, что причин несколько. Это большой избыток соединения 10 (десятикратный), который выводит катализатор из сферы реакционного центра. С другой стороны, сопоставление продуктов 22 и 24, вроде бы, показывает проявление стерической компоненты, а может быть следует причину искать в стереоэлектронной специфике циклопропана. Рецензент склоняется к последнему фактору.

Следующее замечание относится к точности определения соотношения изомеров по интегральным интенсивностям сигналов в спектре. Когда автор приводит соотношение изомеров 59:41, он так же с такой же точностью мог написать и как 3:2. Соотношение интенсивностей зависит от разности химсдвигов – чем она больше, тем выше точность. Можно было бы в пределах одного спектра взять соотношение трех групп сигналов и определить погрешность определения.

Нет состыковки данных таблиц 5 и 6 (стр.130, 135) и данных по ЯМР спектрам. В таблицах приведены структуры недиссоциированных аминокислот, а в спектрах данные относятся к солям.

Автор приводит химсдвиги фосфора кетофосфонатов и винилфосфонатов, значение которых лежат в области фосфатов. Рецензенту, проработавшему основную часть жизни в химии фосфора, понятно, что так и должно быть, но для корректности обсуждения надо было бы дать ссылки на литературу.

Можно сожалеть, что автор избегает возможности по подведению итогов в виде промежуточных выводов по каждому разделу, начиная с раздела 2.1.1 (стр. 106)

Относительно описок и опечаток, не определяющих отношения к работе. Они рецензентом приведены на полях диссертации.

Основные результаты, полученные автором, будут широко использованы в университетах, фармакадемиях, НИИ и других организациях, занимающихся как исследованиями в области создания новых лекарственных средств, так и синтезом новых фосфорорганических соединений, ибо разработанные автором методы синтеза соединений просты, базируются на доступных исходных и приводят с высокими выходами к устойчивым аминокислотам и производным.

К сожалению, вынужден констатировать, что блестяще выполненное исследование, хорошо оформленное, завершается разделом «Основные результаты и выводы», который по качеству уступает фактическому материалу и его значимости. Очень трудно в этом разделе вычлнить, собственно, что относится к выводам на фоне констатации и перечисления фактов.

Личный вклад автора определяющий, и он заключается не только в сборе и анализе литературных данных, постановке задач и разработке их методов решения, но и в проявленном экспериментальном мастерстве в проведении в рамках заявленной тематики работ, выполнении спектральных исследований, подготовке к публикации статей по теме диссертационной работы (очень профессионально), выступлении с докладами на профильных научных конференциях, обобщении и интерпретации полученных результатов.

Относительно **объема и структуры диссертационной работы**. Диссертация построена традиционным образом и состоит из введения, 3-х глав (литературного обзора, обсуждения результатов и экспериментальной части), и как пишет автор, выводов, хотя такого раздела нет, а есть раздел «Основные результаты и выводы» (стр. 277). Диссертация изложена на 323 страницах, содержит 19 таблиц, иллюстрирована 17 рисунками и большим количеством схем (более 200), список цитируемой литературы насчитывает 449 наименования и **на 95% состоит из англоязычной литературы**, что подтверждает прекрасное владение автором английским языком.

Автореферат подробно передаёт содержание диссертации за счёт превышения рекомендованных размеров, так как составляет по объёму ровно половину главы «Обсуждение».

Автор отзыва на протяжении многих лет следит за развитием работ **Яшина Николая Владимировича** и может обоснованно сделать следующее заключение: диссертационная работа представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, отличающееся проработанностью, строгостью и логичностью постановки задач, научной новизной в части методологии синтеза целевых продуктов – циклопропанаминокислот на фоне практической значимости как цели исследования, так и утилитарной важности конечных продуктов. Диссертационная работа "Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот" соответствует паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия и полностью отвечает всем критериям, предъявляемым к докторским диссертациям, в соответствии с пунктами 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. в редакции от 21.04.2016 г., так как разработка методологии и новых методов синтеза перспективного класса аминокислот циклопропанового ряда и их производных позволили сформировать новое направление в химии биологически активных карбоциклических аминокислот и их фосфорных аналогов, которое, несомненно, выведет на фармрынок новые готовые лекарственные средства, что является вкладом не только в химию, но и в фармакологию, а **Яшин Николай Владимирович**, создавший методологию и сформировавший новое направление по синтезу циклоалканаминокислот и их биоизостерных аналогов вполне заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

*Доктор химических наук, профессор, декан факультета
химико-фармацевтических технологий
и биомедицинских препаратов*

Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева

Евгений Николаевич Офицеров

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва,
Миусская площадь, д.9, 8499-978-61-32. E.mail: ofitser@mail.ru.

*Подпись Е.Н. Офицерова "Удостоверяю"
Ученый секретарь РХТУ им. Д.И. Менделеева*



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

Я, Офицеров Евгений Николаевич, доктор химических наук, профессор, декан факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов ФГБОУВО Российского химико-технологического университета им. Д.И.Менделеева даю своё 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», на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

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

Kolesnikov V., Brodsky V.A., Ofitserov E.N., Jakushin R.V. Degradation of organic substances in aqueous solution under the action of pulsed high-voltage discharges. Russian Journal of Applied Chemistry, 2015. Vol. 88. N. 8. pp.1338-1342

Колесников В.А., Бродский В.А., Офицеров Е.Н., Якушин Р.В. Интенсификация окисления органических веществ в водных растворах при обработке импульсными высоковольтными разрядами. Водное хозяйство России: проблемы, технологии, управление. 2015. Т4. –с.120-127.

Костин В.И., Михеева Л.А., Офицеров Е.Н. Химическая модификация пектиновых веществ из *Amaranthus cruentus*. Вестник УГСХА. 2012. №1. с.49-53.

Офицеров Е.Н., Каратаева А.В., Соловьева И.Н., Сергеева С.Н. Растительные флавоноиды. К связи строения и свойств на примере кверцетина и дигидрокверцетина. Материалы международной научно-практической конференции "Микроэлементы и регуляторы роста в питании растений: теоретические и практические аспекты" Ульяновск. 2014. с.85-93.

Не являюсь членом ВАК.

Е.Н.Офицеров

Подпись *Офицерову Е.Н.*
УДОСТОВЕРЯЮ

