

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» в диссертационный совет Д 501.001.69 при ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Создание новых перспективных малотоксичных лекарственных средств является одной из важнейших проблем современной органической и медицинской химии. Для ее решения хорошо зарекомендовала себя стратегия модификации структуры известных эндогенных физиологически активных веществ: α -, γ -аминокислот и др. В этой связи, диссертационное исследование Николая Владимировича Яшина, посвященное разработке способов синтеза полиспироциклических аминокислот и их биоизостерных аналогов (аминофосфоновых кислот), безусловно, обладает высокой *актуальностью*. Интерес к этим новым типам аминокислот с ограниченной конформационной подвижностью обусловлен перспективами изучения их физиологической активности в поиске новых объектов избирательного действия по отношению к различным биомишеням.

В результате синтетического исследования автором разработан эффективный общий метод синтеза полициклических циклопропановых аминокислот на основе коммерчески доступных исходных соединений. В основе этого способа синтеза целевых объектов лежит реакция каталитического [1+2]-циклоприсоединения нитро(диазо)уксусного эфира и эфира нитро(диазо)метилфосфоновой кислоты к непредельным соединениям, содержащим двойную углерод-углеродную связь, с последующим гидрированием полученных спиросоединений – нитропредшественников соответствующих аминокислот.

В процессе достижения конечной цели Николаем Владимировичем были успешно преодолены все трудности работы с лабильными трехчленными циклами. При этом следует отметить найденный способ их функционализации – введение второй карбоксильной группы при синтезе спироциклических аналогов глутаминовой кислоты.

Особый интерес представляет осуществленный автором направленный синтез конформационно жестких аналогов ГАМК, содержащих спиропентановый и спирогексановый фрагменты, чья биологическая активность была заранее спрогнозирована методом молекулярного докинга.

Ещё одним несомненным достоинством исследования является синтез субстанций с доказанной физиологической активностью, о чём свидетельствуют представленные в автореферате результаты биологических испытаний.

Наряду с основным направлением автором разработан метод синтеза полиспироциклических нитроциклопропанов на основе 1-нитроспироциклопропанкарбоксилатов. Интерес к этим нитросоединениям, содержащим наряду с нитрогруппой, напряженный циклопропановый и полиспироциклический фрагменты, обусловлен их высокой энергоемкостью. Полученные соединения устойчивы при хранении, стабильны в условиях

повышенной температуры. Впервые изученные термохимические свойства нитроциклопропана, гем-динитроциклопропана и нескольких нитроспиранов подтвердили их ожидаемую энергоёмкость.

Вместе с тем, представленные результаты этого фундаментального исследования требуют некоторых уточнений:

1. Почему докинг аминоспиропентан- и аминоспирогексанкарбоновых кислот проводили только на модели ионотропного ГАМКс-рецептора? Связано ли это с отсутствием моделей ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов?

2. В выводе 6 на с. 44 под «новыми конформационно жёсткими аналогами ГАМК-рецепторов», вероятно, следует понимать «конформационно жёсткие эффекторы ГАМК-рецепторов».

Основное содержание диссертационной работы Н.В. Яшина отражено в 21 оригинальной статье в рецензируемых отечественных и зарубежных научных изданиях, 2 патентах, 1 статье в тематическом сборнике по органической химии, а также многократно представлялись и обсуждались на различных международных и российских конференциях.

В целом, диссертационная работа Яшина Николая Владимировича является завершённым и цельным исследованием. По актуальности, научной новизне, высокому уровню экспериментального решения, достоверности, практической значимости полученных результатов диссертационная работа «Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот» полностью соответствует требованиям к докторским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор **Яшин Николай Владимирович** заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия».

Профессор кафедры органической химии
РГПУ им. А.И. Герцена,
доктор химических наук, профессор


Зобачева Майя Михайловна

Доцент кафедры органической химии
РГПУ им. А.И. Герцена,
кандидат химических наук, доцент


Остроглядов Евгений Сергеевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена»

191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48
8-812-571-38-00, organic@herzen.spb.ru

РГПУ им. А.И. Герцена

подпись

удостоверено « 17 МАР 2017 » 200 г.

Отдел персонала

управления кадров и социальной работы



Заведующий документооборотом
ИИИ отдела персонала


В.В. Рубинчик