

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.Н. КОСЫГИНА
(ТЕХНОЛОГИИ. ДИЗАЙН. ИСКУССТВО)»**

Адрес: 117997, г. Москва, Садовническая ул., д. 33, стр. 1, тел. +7 (495) 951-58-01

О РЕЗУЛЬТАТАХ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Ларина Евгения Анатольевича

на тему: «Циклические аминоспирты в регио- и стереоселективном синтезе миметиков аминогликозидов и карбонуклеозидов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

РЕШЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.144.07

на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

от 27 июня 2017 г.
протокол № 6

Диссертационный совет Д 212.144.07 пришел к выводу о том, что диссертация «Циклические аминоспирты в регио- и стереоселективном синтезе миметиков аминогликозидов и карбонуклеозидов» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, и по результатам тайного голосования принял решение присудить **Ларину Евгению Анатольевичу** ученую степень **кандидата химических наук** по специальности 02.00.03 - Органическая химия .

На заседании диссертационного совета присутствовали следующие члены совета:

1	Кобраков К.И. (председатель)	доктор химических наук	02.00.03
2	Карпухин А.А. (зам. председателя)	доктор технических наук	05.17.06
3	Кузнецов Д.Н. (ученый секретарь)	кандидат химических наук	02.00.03
4	Атрощенко Ю.М.	доктор химических наук	02.00.03
5	Беляев О.Ф.	доктор физико-математических наук	05.17.06
6	Волков В.А.	доктор химических наук	05.17.06
7	Бокова Е.С.	доктор технических наук	05.17.06
8	Гальбрайт Л.С.	доктор химических наук	05.17.06
9	Дружинина Т.В.	доктор химических наук	02.00.03
10	Кильдеева Н.Р.	доктор химических наук	05.17.06
11	Орлов В.Ю.	доктор химических наук	02.00.03
12	Ковальчукова О.В.	доктор химических наук	02.00.03
13	Неделькин В.И.	доктор химических наук	02.00.03
14	Серенко О.А.	доктор химических наук	05.17.06
15	Скородумов В.Ф.	доктор физико-математических наук	05.17.06
16	Сафонов В.В.	доктор технических наук	05.17.06

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 212.144.07 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства образования и науки Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «27» июня 2017 г., протокол № 6

О присуждении Ларину Евгению Анатольевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Циклические аминоспирты в регио- и стереоселективном синтезе миметиков аминогликозидов и карбонуклеозидов» в виде рукописи по специальности 02.00.03 – Органическая химия, принята к защите «24» апреля 2017 года, протокол № 4, диссертационным советом Д 212.204.07 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства образования и науки Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1, приказ о создании диссертационного совета от 14 октября 2013 г. № 654/нк).

Соискатель Ларин Евгений Анатольевич, 1981 года рождения, в 2003 году окончил Новомосковский институт (филиал) государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» Министерства образования и науки Российской Федерации, по специальности «Химия».

Был прикреплен соискателем к Федеральному государственному бюджетному образовательному учреждению высшего образования «Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого» Министерства образования и науки Российской Федерации по специальности 02.00.03 – Органическая химия для подготовки диссертации с 2012 г. по 2014 г. В

настоящее время работает в должности химика-синтетика в обществе с ограниченной ответственностью Новые научные технологии (ООО «ННТ»).

Диссертация выполнена на кафедре химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого» Министерства образования и науки Российской Федерации и в ООО «Новые научные технологии».

Научный руководитель - доктор химических наук профессор Атрощенко Юрий Михайлович работает в должности заведующего кафедрой химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

заслуженный деятель науки РФ, доктор химических наук профессор Зык Николай Васильевич, гражданин РФ, заведующий лабораторией биологически активных органических соединений Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» Правительства Российской Федерации.

кандидат химических наук доцент Попков Сергей Владимирович, гражданин РФ, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» Министерства образования и науки Российской Федерации дали *положительные* отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» Министерства образования и науки Российской Федерации, город Санкт-Петербург в своем *положительном* заключении, подписанном доктором химических наук

доцентом, и.о. заведующего кафедрой органической химии Макаренко Сергеем Валентиновичем и утвержденном кандидатом физико-математических наук, доцентом, и.о. проректора по научной работе и информатизации Пучковым Михаилом Юрьевичем, указала, что диссертационная работа по содержанию, объему и уровню теоретических и экспериментальных исследований соответствует требованиям ВАК РФ п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842) и является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая существенное значение для развития стратегии направленного синтеза миметиков 2-деоксистрептамина и карбонуклеозидов, а ее автор, Ларин Евгений Анатольевич, заслуживает присвоения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия (отзыв заслушан и одобрен на заседании кафедры органической химии «06» июня 2017 года, протокол № 10).

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объёмом 46 п.л., в том числе 4 статьи в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Соискателем опубликовано 6 работ в материалах всероссийских и международных конференций.

В представленных работах лично Лариным Е.А. проведено комплексное исследование путей синтеза циклических аминоспиртов, что позволило разработать основы целенаправленного регио- и стереоселективного синтеза циклических аминоспиртов различного строения. Исследованы реакции стереоселективного эпоксидирования циклических аллиламинов и реакции инверсии оксиранового цикла. Разработаны методы раскрытия эпоксидов N-, O- и C-нуклеофилами. Детально рассмотрена возможность протекания перегруппировки в реакциях раскрытия оксиранового цикла, предложен механизм реакции с образованием азиридинового интермедиата. Изучено влияние ориентации оксиранового цикла, природы заместителей при атоме

азота, размера цикла и типа катализатора на региоспецифичность реакций раскрытия эпоксидов.

Впервые показана возможность синтеза аминоциклопентанолов, содержащих карбоксильную и амидную группы.

Впервые проведено исследование реакции ферментативного кинетического расщепления рацематов аминоциклопентанолов через промежуточные оксазолидиноны, разработана схема получения новых хиральных аминоспиртов из D-арабинозы.

Все работы по теме диссертации написаны в соавторстве с научным руководителем и другими исследователями. Личный вклад соискателя составляет 72 % и заключается в непосредственном участии в планировании работ, проведении экспериментов, анализе, интерпретации и обсуждении результатов, написании работ, формулировке выводов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Ларин, Е.А. Синтез новых аминоциклитолов с использованием стереоселективного эпоксицирования *N*-бензил-*N*-метил-2-циклогептен-1-амин и *трет*-бутил-4-[бензил(метил)амино]-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилата / **Е.А. Ларин**, В.С. Кочубей, Ю.М. Атрощенко // Ж. Орг. Хим. - 2014. - Т. 50. - № 2. - С. 251-256.

2. Larin, E. A. Regio- and stereoselective synthesis of new diaminocyclopentanols / **E.A. Larin**, V.S. Kochubei, Y.M. Atroshchenko // Beilstein J. Org. Chem. - 2014. - V. 10. - P. 2513-2520.

3. Larin, E. A. Epoxide ring-opening approach to the synthesis of diverse trisubstituted cyclopentanes / **E.A. Larin**, Y.M. Atroshchenko // ARKIVOC. - 2016. - № 4. - P. 217-226.

4. Larin, E. A. Epoxide ring-opening reactions of two diastereomeric 1,2-epoxy-3-(*N*-benzyl-*N*-methylamino)cycloheptanes / **E.A. Larin**, V.S. Kochubei, Y.M. Atroshchenko // Lett. Org. Chem. - 2016. - V. 13 - № 6. - P. 420-427.

На диссертацию и автореферат поступило шесть отзывов, *все положительные*. В отзывах указывается, что представляемая работа

характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, имеет большое научное и практическое значение и по своей новизне и актуальности соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.).

В отзыве кандидата химических наук Кудрявцевой Татьяны Николаевны, руководителя научно-исследовательской лаборатории органического синтеза ФГБОУ ВО «Курский государственный университет» в качестве замечания отмечено, что в схеме на рис. 2 автореферата отсутствует заместитель при атоме азота.

В отзыве доктора химических наук, профессора Плахтинского Владимира Владимировича, профессора кафедры органической и аналитической химии и доктора химических наук Филимонова Сергея Ивановича доцента кафедры общей и физической химии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет» в качестве замечания отмечено, что из текста автореферата не понятно, какие были разработаны синтетические методы для разделения смесей полученных изомеров. Также отмечается, что на стр.14 автореферата вместо фразы «...в некоторой степени ингибирующие сигнальный путь Wnt, киназы трех типов...» следовало бы привести конкретные значения. В автореферате не совсем корректно обозначены схемы реакций, на некоторых рисунках (схемах) имеется ряд неточностей, например, на рис.9 не хватает ОН, рис.9, 13, 15 – нет данных для R. Отмечается, что хотелось бы видеть патенты РФ, подтверждающие новизну полученных соединений и результатов, а также приоритет автора в этой области.

В отзыве доктора химических наук профессора Понаморевой Ольги Николаевны заведующей кафедрой биотехнологии ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» задан вопрос: автор показывает, что эпоксидирование 4-замещенных тетрагидроазепинов (рис. 2) может сопровождаться перегруппировкой при наличии *N*-бензил-*N*-метиламиногруппы в положении 4. Представлены результаты двух реакций этого типа. Проводил ли

автор дополнительные исследования, касающиеся более детального изучения данной перегруппировки, а именно эпоксицирование тетрагидроазепинов с другими заместителями?

В отзыве доктора химических наук профессора Кизима Николая Федоровича, заведующего кафедрой фундаментальной химии ФГБОУ ВО «Новомосковский институт (филиал) Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева» в качестве замечания отмечено, что остается неясным почему на с. 8 автореферата утверждается, что «использование $Zn(ClO_4)_2$ без растворителя и Cs_2CO_3 в ДМСО наиболее эффективно», однако сопоставление с данными табл. 1 показывает, что эти катализаторы дают максимальные выходы в случае разных нуклеофилов. На с. 13 автореферата написано «Накопление S-энантиомера начинается после 3 часов от начала реакции...» и задан вопрос: почему не сразу? Также отмечается, что в автореферате нет ссылки на рис. 14 и что очень мелкие символы при осях на рисунках ухудшают восприятие работы.

В отзыве доктора химических наук Назимка Владимира Филипповича, заместителя генерального директора по науке «НИПИМ-НХИМТЕХ» в качестве замечания отмечено, что следовало бы конкретизировать в схемах на рис. 2 какой именно окислитель использовался. Также не указаны температуры, при которых проводили реакции эпоксицирования и метилирования (рис. 2) и реакции синтеза региоизомерных нитрилов (рис. 15). Также отмечается, что хотелось бы видеть конкретные примеры использования перегруппировок Ферриера и реакций замещения мезилатов в качестве перспективы развития данной темы. Задан вопрос: Рассматривалась ли возможность применения реакции метатезиса для сборки пирролидиновых и пиперидиновых циклов и последующего синтеза соответствующих эпоксидов?

В отзыве кандидата химических наук Дутова Михаила Дмитриевича, старшего научного сотрудника лаборатории №18 ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН» в качестве замечания отмечено, что на стр. 10 автореферата не указана причина региоселективного протекания

реакций раскрытия оксиранов в присутствии сильных кислот в качестве катализаторов (серная кислота и трифторметансульфоновая кислота). Также отмечено, что в автореферате имеются опечатки и термин эпоксидная химия явно неудачный. Заданы два вопроса: на рис. 2 представлены реакции инверсии оксиранового цикла для карбоциклических алиламинов с $n = 1,2$, хотелось бы уточнить, возможна ли такая инверсия в случае *N*-замещенных 3-амино-1,2-эпоксициклогептанов? Использовались ли другие липазы кроме CAL В в процессе оптимизации ферментативного кинетического расщепления (1*RS*,2*RS*,3*RS*-3-(бензиламино)-циклопентан-1,2-диола?

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается близостью тематик научных работ и высокой компетентностью, которая подтверждена значительным количеством научных публикаций, и позволяет определить научную и практическую значимость представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны эффективные стерео- и региоселективные способы получения неописанных ранее циклических аминоспиртов на основе циклоалканов, азепана и тетрагидропирана, являющихся билдинг-блоками в параллельном синтезе комбинаторных библиотек для биоскрининга, и определены условия, позволяющие минимизировать операционное время процесса и получать целевые продукты с высоким выходом и высокой степенью чистоты в реакциях раскрытия оксиранового цикла, катализируемых серной и трифторметансульфоновой кислотами, кислотами Льюиса и карбонатом цезия;

предложен ряд эффективных путей химической модификации карбоциклических и гетероциклических эпоксидов, включая *N*-замещенные 3-амино-1,2-эпоксициклоалканы, *трет*-бутил-(1*SR*,2*SR*,7*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-8-окса-4-азабицикло[5.1.0]октан-4-карбоксилат, *трет*-бутил-(1*RS*,6*RS*,7*SR*)-6-гидрокси-8-окса-3-азабицикло[5.1.0]октан-3-карбоксилат и (1*S*,5*R*,6*R*)-3,7-ди-оксабицикло[4.1.0]гептан - 5 - ол;

доказана перспективность использования синтезированных циклических аминспиртов в разработке новых антибактериальных и противоопухолевых препаратов;

выявлена взаимосвязь между структурой субстратов (размер цикла, природа заместителей, наличие гетероатома в цикле) и стереоспецифичностью реакций эпоксицирования циклических аллиламинов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана возможность реализации двух подходов к синтезу хиральных циклических аминспиртов – ферментативного расщепления спиртов и химических превращений D-арабинозы, а также возможность эффективного использования реакции метатезиса для синтеза эпоксидов на основе азепана;

использованы современные физико-химические методы исследования применительно к проблематике диссертации;

изложены обнаруженные в ходе исследования факты, которые раскрывают закономерности влияния стерических и электронных факторов, обусловленных строением исходных эпоксидов (размер цикла, природа заместителей при атомах азота и кислорода, относительная ориентация оксиранового цикла и заместителя), типа катализатора и нуклеофила на региоселективность протекания изучаемых реакций раскрытия оксиранового цикла;

раскрыты вероятные причины региоспецифичности реакций раскрытия эпоксидов на основе циклопентана, циклогептана, азепана и тетрагидропирана, которые могут сопровождаться перегруппировками в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки;

изучен химизм неописанной ранее региоселективной реакции (1S,5R,6R) - 3,7 - диоксабицикло[4.1.0]гептан - 5 - ола с диэтилалюмоцианидом, заключающийся в координации молекулы диэтилалюмоцианида на атом кислорода гидроксильной группы, что приводит к атаке нуклеофила по ближайшему атому углерода оксиранового цикла;

проведена модернизация методов раскрытия *N*-замещенных 3-амино-1,2-эпоксидциклоалканов спиртами и фенолами, описанных в литературе, что позволило значительно повысить выходы целевых продуктов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны методики препаративного стереоселективного синтеза *N*-замещенных 3-амино-1,2-эпоксидциклоалканов, эпоксидов на основе азепана и тетрагидропирана, а также продуктов их раскрытия, позволяющие значительно масштабировать процесс их получения;

определена перспективность использования синтезированных аминок спиртов в качестве билдинг-блоков при поиске соединений, обладающих потенциальной биологической активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям, и ингибиторов активации белков STAT3, тирозинкиназ и сигнального пути Wnt;

создана общая стратегия направленного синтеза циклических аминок спиртов на основе выявленных закономерностей в реакциях эпоксидирования циклических аллиламинов и реакциях раскрытия оксиранового цикла, обеспечивающая возможность получения комбинаторных библиотек новых миметиков аминогликозидов и карбонуклеозидов, соединений с потенциальной антимикробной и противоопухолевой активностью;

представлены детальные методики синтеза неописанных ранее 238 аминок спиртов а также их спектральные данные (LCMS и HRMS спектры, ^1H и ^{13}C ЯМР спектры, двумерные ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC-DEPT и ^1H - ^{13}C HMBSC спектры).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ достоверность результатов основывается на использовании современного сертифицированного научно-исследовательского оборудования и инструментальных методов анализа, таких как хроматомасс-спектрометрия, спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , двумерная гомо-

и гетероядерная ЯМР спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография и рентгеноструктурный анализ;

теория основана на фундаментальных принципах теоретической и синтетической органической химии; результаты согласуются с данными экспериментов, опубликованными в ведущих научных журналах по теме диссертации;

идея базируется на обобщении результатов синтетических и биологических исследований замещенных циклических аминспиртов различной конфигурации;

установлено, что выполненное исследование является оригинальным и вносит существенный вклад в развитие химии замещенных циклических аминспиртов;

использованы современные физико-химические методы анализа, поисковые системы Reaxys и SciFinder, международные базы патентов EPO и USPTO, международная база биологических данных ChEMBL, специализированная программа обработки ЯМР спектров MestReNova, пакет программ ISIS;

достоверность полученных результатов обеспечена использованием методик эксперимента, соответствующих современному научному уровню, и подтверждена их согласованностью;

выводы диссертации обоснованы и не вызывают сомнения и согласуются с современными представлениями о протекании реакций эпоксидирования и раскрытия оксиранового цикла.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах написания диссертационной работы, анализе литературных источников по теме работы, участии в постановке цели и основных задач проведенного исследования, установлении и подтверждении структуры и пространственного строения синтезированных соединений, разработке и оптимизации методов синтеза практически значимых замещенных циклических аминспиртов, разработке методологии и проведении синтеза оптически активных циклических

аминоспиртов, участия в написании научных публикаций, а также формулировке основных положений и выводов диссертации.

Диссертационный совет рекомендует использовать полученные в диссертационной работе Ларина Е.А. результаты при проведении исследований в области разработки и практического применения полифункциональных соединений в различных учебных и научных организациях (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, Московский технологический университет, Ивановский химико-технологический университет, Ярославский государственный технический университет, Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого).

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в части п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство» и п.10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений».

Диссертационный совет заключает, что диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой решена задача, разработки и оптимизации стерео- и региоселективных методов синтеза практически значимых замещённых циклических аминоспиртов, имеющая важное значение для теории и практики получения соединений с потенциальной биологической активностью.

По актуальности, новизне, содержанию, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.).

На заседании «27» июня 2017 года, протокол № 6, диссертационный совет принял решение присудить Ларину Евгению Анатольевичу ученую степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **16** человек, из них **6** докторов наук по специальности и отрасли наук рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из **22** человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – **16**, против присуждения учёной степени – **нет**, недействительных бюллетеней – **нет**.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.144.07

доктор химических наук профессор



Кобраков К.И.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.144.07

кандидат химических наук доцент

Кузнецов Д.Н.

27 июня 2017 г.