

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по научной работе и
информатизации

ФГБОУ ВО «Российский государственный
педагогический университет

им. А. И. Герцена»

кандидат физико-математических наук, доцент

Пучков М.Ю.

2017 г.

ОТЗЫВ

ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена»

на диссертационную работу Ларина Евгения Анатольевича
«Циклические аминспирты в регио- и стереоселективном синтезе миметиков
аминогликозидов и карбонуклеозидов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – органическая химия

Актуальность темы выполненной работы.

Диссертационная работа Ларина Е.А. посвящена решению актуальной проблемы – разработке путей регио- и стереоселективного синтеза аминспиртов для получения миметиков аминогликозидов и карбонуклеозидов из доступных веществ – циклоалкенов, аллиламина и D-арабинозы.

Синтез новых представителей ряда карбо- и гетероциклических аминспиртов – аналогов 2-деоксистрептамина – открывает возможность модификации биологических функций аминогликозидов и способствует достижению важной практической цели – созданию антимикробных и противовирусных средств с высокой эффективностью действия.

Диссертационная работа, представленная на 271 странице, состоит из введения, 7 глав, заключения, списка литературы, включающего 224 наименования, а также приложения с результатами биологических тестов.

Во введении обоснована актуальность исследования, его цели и задачи, указаны новизна и практическая значимость полученных результатов.

В первой главе представлены литературные данные об основных стратегиях синтеза миметиков аминогликозидов и карбонуклеозидов. Рассмотрен механизм биологического действия аминогликозидов. Проанализированы основные пути синтеза аналогов 2-деоксистрептамина и карбонуклеозидов.

Вторая глава посвящена синтезу 3-замещенных циклических алкенов (карбоциклических аллиламинов и амидов, аллиламиновых производных 2,3,4,7-тетрагидроазепина, дигидропиран-3-ола) с использованием циклоалкенов, аллиламина и D-арабинозы. Для получения производного 2,3,4,7-тетрагидроазепина использовалась реакция метатезиса. Все стадии были оптимизированы для масштабирования процессов.

В третьей главе рассмотрены стереоселективные реакции эпоксидирования синтезированных в работе циклических алкенов с использованием *m*-хлорпербензойной кислоты, а также путем инверсии эпоксидов. Анализ большого объема экспериментальных данных, полученных при исследовании этих реакций, позволили автору заключить, что стереоселективность процесса эпоксидирования циклических аллиламинов зависит от размера цикла, природы заместителей при атоме азота и наличия гетероатома в цикле.

Четвертая глава посвящена исследованию региоспецифичности реакций раскрытия полученных эпоксидов с использованием в качестве нуклеофилов воды, метанола, фенолов, аминов, гетероциклических *N*-содержащих оснований, а также диэтилалюмоцианида. Автором установлено, что региоспецифичность данных реакций определяется ориентацией оксиранового цикла, природой заместителей при атоме азота, размером цикла и типом катализатора.

В пятой главе изучен и оптимизирован процесс ферментативного кинетического расщепления рацемата (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)-циклопентан-1,2-диола с помощью винилпропионата и винилацетата в присутствии липазы CALB, а также разработана схема синтеза хиральных аминоспиртов из D-арабинозы с привлечением реакций стереоселективного эпоксидирования и последующего раскрытия оксиранового цикла нуклеофилами. Показана более высокая селективность процесса в случае использования винилпропионата.

В шестой главе приводится оценка биологической активности ряда синтезированных соединений по отношению к различным мишеням. Показано, что синтезированные аминоспирты могут применяться в различных областях медицины.

Значимость для науки результатов диссертационного исследования, полученных автором.

На основании проведенного исследования автором показана перспективность применения эпоксидной химии для синтеза циклических аминоспиртов.

Соискателем выполнен синтез исходных эпоксидов с заданным стереохимическим строением из соответствующих циклических алиламинов. Оптимизированы стереоселективные реакции эпоксидирования пяти-, шести- и семичленных карбоциклических алиламинов, *трет*-бутил-4-[бензил(метил)амино]-(*E*)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилата и (3*S*)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-3-ола, а также реакции инверсии эпоксидов.

Изучены особенности раскрытия оксиранового цикла в *N*-замещенных 3-амино-1,2-эпоксициклоалканах различными *N*-, *O*- и *C*-нуклеофилами. Впервые показана возможность протекания перегруппировки, обусловленной внутримолекулярной нуклеофильной атакой аминогруппы по атому углерода оксиранового цикла с образованием азиридинового цикла.

Показана эффективность применения реакции метатезиса для синтеза аминоспиртов на основе азепана, имеющих две точки варьирования. Исследована реакция эпоксидирования *трет*-бутил-4-[бензил(метил)амино]-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилата. Установлено, что данная реакция сопровождается перегруппировкой, приводящей к миграции замещенной аминогруппы в положение 6.

Осуществлена разработка синтеза аминциклопентанолов, содержащих карбоксильный и амидные фрагменты. Выполнен синтез карбонуклеозидов с заданным пространственным расположением заместителей в карбоцикле.

Проведено исследование реакции кинетического расщепления рацематов аминциклопентанолов через промежуточные оксазолидиноны, синтез хиральных аминоспиртов на основе тетрагидропирана из *D*-арабинозы. Показано, что реакции раскрытия эпоксидов (1*S*,5*R*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-5-ола и (1*S*,5*R*,6*S*)-5-метокси-3,7-диоксабицикло-[4.1.0]гептана обладают высокой региоселективностью.

Значимость для производства результатов диссертационного исследования, полученных автором.

Разработаны удобные методики регио- и стереоселективного синтеза различных диастереомерных и хиральных циклических аминоспиртов, позволяющие масштабировать процесс их получения.

Автором получено более 230 новых веществ, представляющих интерес в качестве потенциально биологически активных соединений. Биологические тесты показали, что синтезированные аминоспирты могут применяться в различных областях медицины. Ряд полученных веществ обладает определенным потенциалом активности по отношению к грамположительным (*S. aureus*) и грамотрицательным

бактериям (*A. baumannii*, *E. coli* и *P. aeruginosa*): соединение на основе (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-аминоциклопентан-1,2-диола оказалось активным по отношению к *S. aureus*, а соединение на основе (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-аминоциклогексан-1,2-диола – по отношению к *P. aeruginosa*. В ряду тризамещенных циклопентанов с сульфамидным фрагментом найдены представители, обладающие ингибирующим действием на активацию фосфопротеина STAT3 в ядре опухолевых клеток HepG2.

N-замещенный (1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(метиламино)-5-(пиридин-3-илокси)-циклопентанол) проявил свойства ингибирования киназы FLT3, что указывает на потенциальную возможность использования при лечении острой миелоидной лейкемии. Также получены соединения, являющиеся потенциальными модуляторами потенциалозависимых натриевых ионных каналов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечивается согласованностью полученных результатов, а также подтверждается использованием в диссертации набора современных методов исследования (одно- и двумерная корреляционная спектроскопия ЯМР, рентгеноструктурный анализ, масс-спектрометрия высокого разрешения, препаративная колоночная хроматография), выполненных на современном исследовательском оборудовании.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

С результатами данного диссертационного исследования следует ознакомить следующие научных и учебных учреждения, проводящие научно-исследовательские работы, связанных с поиском новых лекарственных средств: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Новосибирский институт органической химии СО РАН.

Соискатель имеет 10 работ по теме диссертации, из них 4 работы опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации, а также положения, выносимые на защиту.

По диссертационной работе Е.А. Ларина имеются вопросы и замечания, которые не касаются существа выводов:

1. Литературный обзор, посвященный аминогликозидам, включает также материал, обсуждающий методы синтеза карбоциклических нуклеозидов, а также методы синтеза оксиранов и их химические свойства, что представляется несколько шире заявленной тематики «Характеристика аминогликозидов и методы их синтеза».
2. Представляется спорным (схема 4.4. С. 109) утверждение, что «индуктивный эффект аминогруппы способствует атаке нуклеофила по С1 атому углерода», поскольку данное электронное влияние наиболее существенно на ближайшем атоме углерода, т.е. на атоме С2.
3. Результаты изученных методов раскрытия эпоксидов позволили автору сделать весьма общее заключение о том, что «региоспецифичность данных реакций определяется ориентацией оксиранового цикла, природой заместителей при атоме азота, размером цикла и типом катализатора». Такой вывод требует конкретизации или раскрытия более строгих закономерностей.
4. Представляется неоправданным отклонение от традиционного способа изложения обсуждения результатов исследования и представление его в виде пяти самостоятельных глав, при этом объем главы 2 составляет 9 страниц, а главы 6 – 3 страницы.
5. В диссертации и автореферате встречаются опечатки в структурных формулах (диссертация: С. 91; автореферат: С. 6, С. 12), некоторые неудачные выражения, например, «резистентный фермент», а также расхождение в значениях химических сдвигов на рисунках 3.1 и 3.2 (С. 92) двумерных спектров и в экспериментальной части для соединения 43 (С. 184).

Заключение.

Высказанные вопросы и замечания в основном носят частный характер. В целом, диссертационная работа Ларина Евгения Анатольевича «Циклические аминоспирты в регио- и стереоселективном синтезе миметиков аминогликозидов и карбонуклеозидов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи стерео- и региоселективного синтеза новых 2-DOS миметиков и карбонуклеозидов на основе циклопентана, циклогексана, циклогептана, азепана и тетрагидропирана, имеющей значение для развития новых методов получения лекарственных препаратов.

По актуальности, новизне, научной и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к

кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.). Соискатель Ларин Евгений Анатольевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа соискателя обсуждена на заседании кафедры органической химии РГПУ им. А. И. Герцена 6 июня 2017 г., протокол № 10.

И.о. заведующего кафедрой органической химии РГПУ им. А. И. Герцена,
доктор химических наук, доцент

Макаренко С.В.

Начальник отдела
диссертационных советов

А.А. Лестникова

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

Адрес: 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48

Телефон: + 7 (812) 312-44-92

E-mail: mail@herzen.spb.ru

РГПУ им. А. И. ГЕРЦЕНА

подпись *Макаренко С.В.*

удостоверяю « 06 ИЮН 2017 »

Отдел персонала и социальной работы
управления кадров и социальной работы



документовед
персонала
Луньса А.В.