

Отзыв официального оппонента
о диссертации Ларина Евгения Анатольевича
на тему «Циклические аминоспирты в регио- и стереоселективном синтезе
миметиков аминогликозидов и карбонуклеозидов», представленную на
соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Оценка актуальности темы диссертационного исследования.

Настоящая работа по своему содержательному наполнению посвящена одной из важнейших областей органической химии – направленному синтезу новых биологически активных производных аминогликозидов и карбонуклеозидов. Решение этой задачи имеет большое практическое значение, поскольку до сих пор существуют определенные трудности при использовании лекарственных средств в медицине, в частности, постоянно развивающаяся резистентность микроорганизмов, токсичность и нестабильность препаратов, побочные эффекты.

При разработке целенаправленных методов синтеза аналогов аминогликозидов и карбонуклеозидов важную роль играет выбор исходных субстратов и реагентов, которые должны быть доступными и относительно легко трансформироваться в нужные целевые продукты. Выбранные соискателем в качестве исходных материалов циклоалкены, аллиламин и D-арабиноза дают возможность эффективно применять различные синтетические методы, позволяющие регио- и стереоселективно функционализировать исходные молекулы и иметь хорошие выходы целевых продуктов.

Аминоспирты и циклитолы всегда служили объектом пристального внимания исследователей, стремящихся оптимизировать их структуру и свойства под определенную биологическую задачу. Эти соединения по-прежнему востребованы, особенно в плане поиска и открытия новых биологически активных веществ, перспективных для медицинского применения, поэтому синтез новых аминоспиртов и их производных является важной и актуальной задачей.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертация Ларина Е.А. посвящена разработке путей стерео- и региоселективного синтеза новых аналогов 2-деоксистрептамина и карбонуклеозидов на основе циклоалканов, азепана и тетрагидропирана. Для достижения поставленной цели во время работы над диссертацией автор успешно решил следующие задачи: стереоселективный синтез промежуточных эпоксидов, исследование влияния различных факторов на региоспецифичность реакций раскрытия эпоксидов, применение реакции метатезиса для синтеза аминоспиртов на основе азепана, разработка путей синтеза аминоспиртов заданного стереохимического строения и аминоспиртов, содержащих различные функциональные группы, исследование реакции ферментативного кинетического расщепления спиртов и синтез хиральных аминоспиртов с использованием природных субстратов.

В ходе работы были оптимизированы условия реакции окисления пяти-, шести- и семичленных циклических алкенов, имеющих *N*-бензиламиногруппу или *N,N*-бензилметиламиногруппу при C3 атоме углерода. Показана возможность стереоселективного протекания данных реакций и инверсии эпоксидного цикла. Для реакций раскрытия эпоксидов были выбраны наиболее оптимальные условия, а именно, использование $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ без применения растворителя и Cs_2CO_3 в сочетании с ДМСО. Исходя из полученных экспериментальных данных, региоспецифичность реакций раскрытия эпоксидов, в которых аминогруппа и оксирановый цикл находятся в положении *цис* друг относительно друга, обусловлена природой аминогруппы при C3 атоме углерода, а в случае противоположной ориентации оксиранового цикла региоспецифичность реакций определяется в основном стерическими затруднениями при подходе нуклеофила. Наличие продуктов перегруппировки при раскрытии таких эпоксидов на основе 3-замещенных 1,2-эпоксициклоалканов в условиях катализа кислотой Льюиса объясняется наличием стадии образования азиридинового интермедиата.

Следует отметить, что в работе создано новое направление в синтезе хиральных полизамещенных тетрагидропиранов с использованием природных сахаридов, реакций стереоселективного эпоксицирования и реакций раскрытия оксиранового цикла. Оптимизирован путь синтеза ключевых эпоксидов - (1*S*,5*R*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-5-ола и (1*S*,5*R*,6*R*)-5-метокси-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептана. Примечательно, что при реакции эпоксида (1*S*,5*R*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-5-ола с Et₂AlCN образуется симметричный (3*S*,5*R*)-3,5-дигидрокситетрагидропиран-4-карбонитрил, а при введении TBS-защиты, раскрытии оксиранового цикла и последующем элиминировании защитной группы - (3*R*,4*S*,5*R*)-4,5-дигидрокситетрагидропиран-3-карбонитрил. Это явление позволяет направленно синтезировать региоизомеры, соответствующие атаке нуклеофила по C1 или C2 атому углерода оксиранового цикла.

Хочется сказать и о еще одной особенности рецензируемого исследования. Автором предложен и оптимизирован способ введения в молекулу аминциклопентанолов карбоксильной группы, что позволяет синтезировать новые аминокислоты. Стратегия основана на реакции (1*S*,2*R*,3*R*)-1,2-эпокси-3-(*N*-бензил-*N*-метиламино)-циклопентана с Et₂AlCN и последующем гидролизе нитрильной группы.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала, полученного в результате проведенных экспериментальных исследований.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах работы: постановке цели и задач работы, планирования и проведения эксперимента, обсуждения и оформления полученных результатов.

Репрезентативность материала диссертации подтверждается прежде всего надежностью и воспроизводимостью методик синтеза и методов анализа, представленных в экспериментальной части.

Оценка содержания диссертации, её завершенность, подтверждение публикаций автора.

Автор выполнил значительное по объему завершенное научное исследование. Полученные результаты им тщательно проанализированы, систематизированы и обобщены. Материал диссертации опубликован в виде четырёх научных статей в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ, и шести тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях. Материал диссертации известен научной общественности, публикации отражают тематику диссертационного исследования.

Диссертационная работа изложена на 271 странице, традиционно состоит из введения, 7 глав, заключения и списка литературы. Работа включает 14 рисунков и 19 таблиц. Список использованных источников состоит из 224 наименований.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность результатов и выводов подтверждается использованием современных инструментальных методов исследования и воспроизводимостью представленных экспериментальных методик. Результаты, выносимые на защиту, и выводы, сделанные в работе, не противоречат основным теоретическим положениям в области органической химии.

При разделении сложных смесей региоизомеров автором широко использовалась колоночная хроматография на силикагеле. Все синтезированные автором во время проведения исследования органические соединения были выделены и охарактеризованы с применением современных методов физико-химического анализа: хромато-масс-спектрометрией, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопией, включая двумерные гомо- и гетероядерные эксперименты, и РСА, что подтверждает достоверность результатов диссертационного исследования.

В ходе проведенных исследований впервые детально исследованы закономерности протекания реакций раскрытия оксиранового цикла в 3-

замещенных 1,2-эпоксициклоалканах в зависимости от различных факторов, а также разработаны методы раскрытия эпоксидов различного строения для синтеза новых циклических аминспиртов. Впервые показана возможность синтеза аминоциклопентанолов, содержащих карбоксильную и амидную группы. Впервые изучен и оптимизирован процесс ферментативного кинетического расщепления рацемата (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диола. Разработана схема получения новых хиральных аминспиртов с использованием D-арабинозы. Впервые показано, что реакции раскрытия эпоксидов полученных из природного сахара обладают высокой региоселективностью, при этом существует возможность селективного синтеза различных региоизомерных нитрилов из (1*S*,5*R*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-5-ола. Выявлен ряд соединений, обладающих определенным потенциалом биологической активности.

Практическая значимость результатов определяется тем, что они демонстрируют синтетический потенциал простых исходных соединений и могут быть использованы при выполнении различных научно-исследовательских работ. Считаю целесообразным продолжить научные исследования в области использования новых аминспиртов в поиске биологически активных соединений.

Замечания и вопросы.

1. Объем экспериментальной части и количество задач, обсуждаемых в работе, значительно превышает общепринятый норматив.

2. Представляется логичным объединение в один параграф литературного обзора раскрытие эпоксидов тремя разными по химической природе реагентами: уксусным ангидридом, фенолами и пиразолами (параграф 1.6.3).

3. Как правило, отсутствуют температуры плавления для кристаллических веществ.

4. В ряде случаев в экспериментальной частит указан выход продукта реакции в процентах, но не указана масса вещества или наоборот.

5. Учитывая, что автор располагал таким богатым набором трехзамещенных циклопентанов, циклогексанов и циклогептанов, хотелось видеть специальное исследование конформационного равновесия, например, в зависимости от полярности растворителя и природы заместителей.

6. Для некоторых продуктов реакций не приводятся данные масс-спектрологии высокого разрешения.

7. Вызывает некоторое сомнение интермедиат А (стр. 85), где объясняется *син*-диастереоселективность эпексидирования. Например, почему атом кислорода в переходном состоянии гексакоординирован?

Указанные замечания касаются отдельных моментов представления материала и не влияют на общее благоприятное впечатление от работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения учёных степеней ВАК к кандидатским диссертациям.

Диссертационная работа Ларина Евгения Анатольевича соответствует специальности 02.00.03 – Органическая химия, так как в диссертации решены научные задачи, связанные с направленным синтезом новых миметиков 2-деоксистрептамина и карбонуклеозидов, обладающих полезными свойствами и представляющих практический интерес для медицины. Рецензируемая работа представляет собой комплексное исследование одной проблемы и включает развитие рациональных путей стерео- и региоселективного синтеза новых соединений, спектральные и биологические исследования.

Необходимо отметить, что диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, выводы диссертации убедительно аргументированы и сомнений не вызывают. Автореферат полностью отражает основные материалы диссертации.

Таким образом, диссертационная работа Ларина Евгения Анатольевича «Циклические аминспирты в регио- и стереоселективном синтезе миметиков аминокликозидов и карбонуклеозидов», представленная на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая

химия, по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК РФ (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г.), а её автор – Ларин Евгений Анатольевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры органической химии
Химического факультета
Московского Государственного
Университета имени М.В. Ломоносова,
доктор химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия,
Заслуженный деятель науки РФ

Н. В. Зык

Декан Химического факультета
Московского Государственного
Университета имени М.В. Ломоносова,
академик РАН



В. В. Лунин

ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова», 119991,
Российская Федерация, Москва,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3.
тел:(495)939-46-52
e-mail: zyk@org.chem.msu.ru

02.06.2017 г.