

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертационную работу
ЛАРИНА Евгения Анатольевича,
выполненную на тему: «Циклические аминспирты в регио- и стереоселективном
синтезе миметиков аминогликозидов и карбонуклеозидов»
и представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – Органическая химия

Важной задачей, успешно решаемой современной органической химией, является синтез новых биологически активных веществ. Широко применяемыми методами поиска физиологически активных веществ являются синтез аналогов природных веществ микробного или растительного происхождения, а также модификация таких соединений с целью получения более эффективных препаратов. Значительная часть современных бактерицидных лекарственных препаратов относится к группе антибиотиков, как, например, *гентамицин*, *неомицин В*, или относятся к полусинтетическим антибиотикам пенициллинового или цефалоспоринового рядов, являющимися результатом подобной модификации, как, например, *ампициллин*, *цефотаксим*. В качестве фунгицидных антибиотиков сельскохозяйственного назначения используют такие аминогликозиды, как *бластицидин С*, *касугамицин*. В медицине нашли применение такие природные антибиотики с противоопухолевой активностью, как *оливомицин* и *доксорубицин*. С другой стороны, в последнее десятилетие возрастает число исследований, посвященных синтезу миметиков аминогликозидов, аналогов на основе насыщенных азотсодержащих гетероциклов, а также продуктов их модификации, не разрушаемых бактериальными ферментами, содержащих дополнительные гетероциклические фрагменты, обуславливающие более эффективное связывание с мишенью РНК.

Таким образом разработка путей стерео- и региоселективного синтеза новых 2-деоксистрептамин (2-DOS) миметиков и карбонуклеозидов на основе циклопентана, циклогексана, циклогептана, азепана и тетрагидропирана с целью получения перспективных биологически активных веществ, является **важной и актуальной задачей.**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что:

изучены особенности раскрытия оксиранового цикла в N-замещенных 3-амино-1,2-эпоксициклоалканах различными нуклеофилами, выявлены факторы, влияющие на региоспецифичность данных реакций;

выявлено протекание перегруппировок с участием азиридиновых интермедиатов в реакциях раскрытия оксиранового цикла замещенных циклопентан- и циклогептаноксидов, разработаны синтетические методы по разделению полученных смесей региоизомеров;

показана эффективность применения реакции метатезиса для синтеза аминоспиртов на основе азепана, имеющих две точки варьирования;

исследовано эпокси́дирование трет-бутил-4-[бензил(метил)амино]-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата и установлено, что оно сопровождается перегруппировкой, приводящей к миграции замещенной аминогруппы в положение 6;

исследованы реакции внедрения циано-группы, затем превращаемой в карбоксильную, в цикlopentanовый остов, с возможностью синтеза замещенных цикlopentanов, имеющих три заместителя различной природы (аминогруппа, гидроксильная и карбоксильная группы);

проведено изучение реакций раскрытия хирального (1S,5R,6R) - 3,7 - диоксабицикло[4.1.0]гептан - 5 - ола, синтезированного из D- арабинозы;

показано, что существует возможность эффективного кинетического расщепления рацемата (1RS,2RS,3RS)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диола.

Практическая значимость работы не вызывает сомнений и определяется тем, что автором разработаны эффективные способы регио- и стереоселективного синтеза различных диастереомерных и хиральных циклических аминоспиртов (масштабированные до количества несколько сотен грамм); на основе таких аминоспиртов с несколькими центрами варьирования получен ряд широких комбинаторных библиотек, выявлены соединения с антибактериальной активностью, ингибиторы STAT3NepG2, FLT3, KIT, PDGFR, Wnt.

Структура и объем работы. Диссертация построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 234 наименований. Работа изложена на 280 страницах машинописного текста, включает 19 таблиц и 14 рисунков.

Литературный обзор логично построен и дает достаточно полное представления о аминокликозидах, путях поиска миметиков и аналогов 2-деоксистрептамина, а также карбоциклических нуклеозидов, эпокси́дировании аллильных и гомоаллильных производных, раскрытия эпоксидов с образованием вицинальных аминоспиртов, 2-алкокси-, 2-арилокси- и 2-пирозолизамещенных спиртов.

Обсуждение результатов, представленного диссертационного исследования, состоит из нескольких разделов.

Первый раздел посвящён синтезу 3-замещенных циклических алкенов с использованием циклоалкенов, аллиламина и D-арабинозы, с применением для синтеза производного 2,3,4,7-тетрагидроазепина реакции метатезиса. Второй раздел касается стереоселективной реакции эпокси́дирования циклических алкенов в кислой среде с

использованием *m*-хлорпербензойной кислоты, а также реакции инверсии эпоксидов. Автором выявлено, что диастереоселективность окисления замещенных циклогептенов зависит от природы и количества заместителей при атоме азота. Стоит отметить особо, что Лариным Е.А обнаружено, что эпоксидирование трет-бутил-4-[бензил(метил)амино]-(Е)- 2,3,4,7-тетрагидро-1Н-азепин-1-карбоксилата в присутствии трихлоруксусной кислоты сопровождается миграцией аминогруппы за счет нуклеофильной атаки атома азота. Строение полученного эпоксида подтверждено данными двумерных ЯМР экспериментов. В третьем разделе, рассматривается региоспецифичность реакций раскрытия полученных эпоксидов. В качестве нуклеофилов использовались вода, метанол, первичные и вторичные амины, гетероароматические основания, фенолы и диэтилаломоцианид. Оптимизированы условия реакций с участием (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-1,2-эпоксициклопентана. Автором обнаружено, что при раскрытии *cis*-*N,N*-дизамещенных 3-амино-1,2-эпоксициклопентанов нуклеофилами в условиях катализа кислотой Льюиса идет перегруппировка с образованием азиридинового интермедиата с образованием неожиданных 3-нуклеофилзамещенных-3-диалкиламино-1-циклопентанолов. Строение продуктов однозначно подтверждено с помощью методов двумерной ЯМР спектроскопии и РСА. В четвертом разделе работы рассмотрены два подхода к синтезу хиральных аминоспиртов. Первый подход основан на ферментативном кинетическом расщеплении спиртов с использованием липаз. Второй подход основан на синтезе 3,4,5-тризамещенных тетрагидро-2Н-пиранов с использованием эпоксидов, полученных из D-арабинозы. Пятый раздел посвящен оценке биологической активности нескольких рядов синтезированных соединений по отношению к различным мишеням.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений так как они получены с применением необходимых современных методов физико-химического анализа: ¹H- и ¹³C- ЯМР спектроскопии, двумерной спектроскопии NOESY, COSY, HSQC экспериментов, РСА, масс-спектрометрии высокого разрешения.

Апробация работы. Результаты работы автором докладывались на всероссийских и международных научных форумах.

Публикации. Основное содержание работы весьма полно отражено в публикациях и изложено в виде 4 статей в рецензируемых российских и зарубежных журналах, включенных в перечень ВАК, 6 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Замечания по работе сводятся к следующему:

1) достаточно широкий литературный обзор, посвященный свойствам аминогликозидов и их модификации с целью повышения бактерицидной активности не

содержит значений МИК по отношению хотя бы к наиболее распространенным патогенам, что не позволяет провести полноценное сравнение результатов подобных модификаций, непонятно, почему автор в подразделе литобзора, касающегося раскрытия эпоксидов N-нуклеофилами, в том числе пиразолами, вовсе не затрагивает многочисленные примеры раскрытия оксиранов имидазолом и триазолом, приводящие к 2-азолилэтанолам, широко применяемым в качестве фунгицидов и антимикотиков;

2) вывод 6, о выявлении «ряда соединений, обладающих определенным потенциалом антибактериальной активности, ингибирования STAT3HepG2, FLT 3, KIT, PDGFR, Wnt» не достаточно конкретизирован, в работе в главе 6, посвященной оценке биологической активности соединений не приведены формулы наиболее перспективных соединений, отсутствуют рассуждения по выявленным связям «структура- активность», а результаты испытаний вынесены лишь в приложения, в таблице данных по антибактериальной активности нет сравнения с известными эталонами – аминогликозидными антибиотиками;

3) в главе 4, касающейся раскрытия эпоксидов N-нуклеофилами, например, в случае эпоксида **27a** недостаточно полно дано объяснение преимущества применения в качестве катализатора гексагидрата перхлората цинка и карбоната цезия, при раскрытии его морфолином и 2-метилимидазолом соответственно, неясно, почему автором не опробована для такого раскрытия система: основной катализ с соактивацией водой, внедренный в промышленное получение аминоспиртов из эпоксида группой проф. Н.Н. Лебедева;

4) непонятно, почему автор для ряда полученных в виде белых кристаллов соединений **52a,d** **53a,d** не приводит такой просто определяемой характеристики, как температура плавления, при получении оптически чистых стереоизомеров аминоспиртов не приводит значения оптического удельного вращения;

5) в работе и в автореферате, встречаются опечатки, неточности и неудачные выражения, например, стр. 98, 2 строка таблицы - **51c**, вместо **51d**; стр. 100 «иетиновых групп», вместо «метиновых групп»; стр. 99 «способностью генерировать нуклеофил из агликона» о депротонировании 2-метилимидазола под действием карбоната цезия; стр.12 автореферата, рис. 12, в четвертой формуле метильная вместо гидроксильной группы; к сожалению, в автореферате отсутствует нумерация соединений.

Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание и выводы диссертационной работы.

По результату рецензирования представленной к защите работы **Ларина Евгения Анатольевича** можно сделать следующее заключение – диссертация является

законченной научно-квалификационной работой, которая позволила решить задачу разработки путей стерео- и региоселективного синтеза новых 2-DOS миметиков и карбонуклеозидов на основе циклоалканов, азепана и тетрагидропирана с целью получения перспективных биологически активных веществ, что имеет существенное значение для органической химии.

Материалы, приведенные в диссертации Ларин Е.А., представляют интерес для исследователей, работающих как в области химии биологически активных веществ, так и химии гетероциклических соединений. С работой целесообразно ознакомить такие вузы и научные центры, как МГУ им. М.В. Ломоносова, СПб ГТИ (ТУ), Уральский Федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Северо-Кавказский и Южный федеральные университеты, НИИИНА им. Г.Ф. Гаузе, РГНИМУ им. Н.И. Пирогова, ИОХ РАН, ИНЭОС РАН, НИОХ СО РАН, ИПХФ РАН, КИНТУ, Самарский ГТУ и др.

Рецензируемая диссертационная работа по тематике, объектам и методам исследования, представленным на защиту новым научным положениям соответствует паспорту заявленной специальности – 02.00.03 – Органическая химия, по п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», по п. 10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений». По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов она полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9-14), а также паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия а ее автор **Ларин Евгений Анатольевич**, безусловно заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой Химии и технологии органического синтеза ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» кандидат химических наук, доцент

Попков Сергей Владимирович



05 июня 2017 г.

Подпись С.В. Попкова заверяю

Ученый секретарь РХТУ им. Д.И. Менделеева
ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»
125047 Москва А-47, Миусская пл., 9
Тел./факс: (495) 496-60-58, E-mail: popkovsv@rctu.ru



Калинина Н.К.