

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию **ЯШИНА** Николая Владимировича «Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Химия циклопропановых соединений – чрезвычайно разнообразная область современной органической химии, хотя и насчитывает в своем развитии практически уже сто лет. Введение заместителей в трехчленный цикл меняет как свойства самих заместителей, так и геометрию циклопропанового кольца, удлиняя или укорачивая углерод-углеродные связи, что в значительной степени изменяет химические свойства таких соединений.

Аминокислоты, содержащие фрагмент малого цикла, действительно являются высокоактивными фармакологическими соединениями, входящими как в состав некоторых антибиотиков, так и инструментами для исследования механизмов действия ферментов и процессов метаболизма. Разработка удобных препаративных методов синтеза таких соединений требует высокого искусства органического синтеза, развития новых методов выделения и идентификации получаемых соединений. Кроме того, очень важны систематические исследования взаимосвязи структура – активность для новых, еще недостаточно изученных соединений (в чем несомненную помощь оказывают соответствующие расчетные методы). С этой точки зрения актуальность диссертационного исследования Н.В. Яшина не вызывает сомнений.

Диссертация Н.В. Яшина посвящена разработке общих методов синтеза аминокислот (моно и дикарбоновых), содержащих в своей структуре как фрагменты циклопропана, так и более сложные бициклические и спирочлененные структуры. Кроме того, изучены методы синтеза соответствующих аналогов аминокислот с фосфоновым остатком вместо карбоксильной группы, что значительно расширяет круг инструментов для изучения процессов метаболизма в живых организмах. Часть работы описывает синтез и свойства нитроциклопропанов, представляющих несомненный интерес в качестве высокоплотных и высокоэнергетических соединений.

Автором систематически исследована реакционная способность целой группы функциональнозамещенных диазосоединений по отношению к различным алкенам, в том числе и с малыми циклами, на этой основе созданы вполне препаративные методики синтеза новых замещенных циклопропанов. Спиропентановые и спирогексановые двухосновные аминокислоты – еще один класс новых соединений, синтез которых успешно разработан Н.В. Яшиным. Новые методы синтеза нитроциклопропанов на основе присоединения диазореагентов к разнообразным двойным связям олефинов – также несомненная заслуга диссертанта. Таким образом, практическая значимость диссертационного исследования Н.В. Яшина также не вызывает сомнений, тем более, что подтверждена двумя патентами.

Диссертационная работа Н.В. Яшина построена по вполне традиционной схеме и состоит из Введения, Литературного обзора, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Основных результатов и выводов и Списка литературы.

Во Введении дана общая постановка задачи, показана актуальность темы работы и степень ее разработанности у нас в стране и в мире, определены цели исследования и сформулированы основные задачи; кроме того, в этой части работы описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Литературный обзор состоит из трех частей. В первой части рассмотрены известные методы синтеза производных 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты, во второй - синтез аминокислот циклопропилглицинового типа и третья часть – конформационно жесткие аналоги гамма-аминомасляной кислоты. Литературный обзор изложен на 84 страницах, обобщает результаты 286 опубликованных работи вполне соответствует теме диссертации.

Следующий раздел работы (самый большой по объему – 94 страницы) – Обсуждение результатов «Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот». В нем автором последовательно рассмотрены полученные экспериментальные результаты по присоединению разнообразных функционально-замещенных диазосоединений к алкенам различного типа, в том числе и содержащими фрагмент малого цикла. Далее обсужден синтез полициклических аминокислот циклопропанкарбоновых и фосфоновых кислот, далее – раздел обсуждения синтетических результатов по синтезу нитроциклопропанов.

Следующий раздел обсуждения – аминокислоты циклопропилглицинового ряда и их фосфоновые аналоги, далее – обсуждены результаты по синтезу аналогов гамма-аминомасляной кислоты.

В Экспериментальной части (86 страниц) приведено исчерпывающее описание проведенных экспериментов, приведены детальные методики синтеза искомых соединений. Необходимые структурные отнесения сделаны с использованием всех современных методов физико-химического анализа и не вызывают сомнений.

Завершается диссертация основными результатами и выводами, а также списком использованной литературы из 449 (!) наименований. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы.

Основные результаты работы опубликованы автором за последние 15 лет (с 2001 года) в виде 21 статьи в рецензируемых журналах, получено 2 патента. Материал диссертационной работы не менее 30 раз докладывались на различных российских и международных конференциях.

В целом, диссертационная работа Н.В. Яшина представляет собой исследование, выполненное на самом современном теоретическом и экспериментальном уровне, изящно сочетающее решение как фундаментальных, так и прикладных проблем в столь сложной области, как химия замещенных циклопропанов, обладающее несомненной новизной и существенной – как научной, так и практической значимостью.

По работе есть множество мелких замечаний, касающихся стиля изложения материала, но, полагаю, нет смысла перечислять их в отзыве – как написано, так и написано.

Три более существенных замечания:

1. Название работы существенно уже ее содержания – не отражена химия нитроциклопропанов и аналогов гамма-аминомасляной кислоты.
2. Современное состояние химии нитроциклопропанов совершенно не отражено в обзоре литературы.
3. Аналоги ГАМК гетероциклического типа не имеют отношения к химии малых циклов.

В целом же, сделанные замечания не снижают общего превосходного впечатления от диссертационной работы Н.В. Яшина (прежде всего поражающей объемом и тщательность выполненных экспериментов – синтезировано и охарактеризовано более 240 новых соединений !).

По актуальности, научному уровню, теоретической и практической значимости, новизне и объему полученного автором материала диссертационная работа Н.В. Яшина «Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов

природных аминокислот» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение. Диссертационная работа Яшина Николая Владимировича в полной мере соответствует критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г, № 842 (со всеми последующими дополнениями и изменениями), а ее автор, Яшин Николай Владимирович, заслуживает присуждения искомой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Доктор химических наук, заведующий лабораторией органического синтеза
Института биоорганической химии им.академиков М.М.Шемякина и
Ю.А.Овчинникова Российской академии наук

Формановский Андрей Альфредович



117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

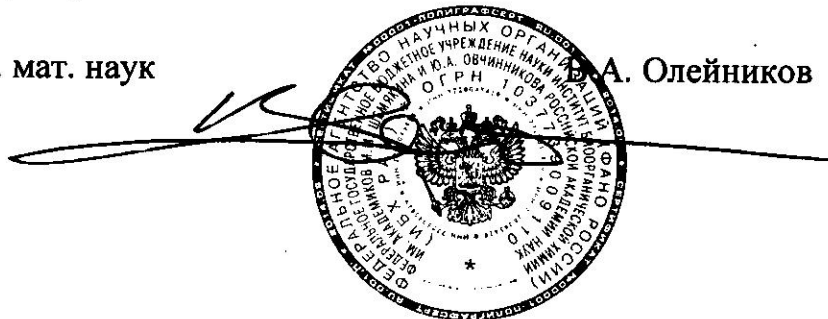
(495)335-39-30 ; formanovsky@yandex.ru

Подпись Формановского Андрея Альфредовича удостоверяю:

Ученый секретарь ИБХ РАН

доктор физ. мат. наук

А. Олейников





Федеральное агентство научных организаций (ФАНО России)
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ИБХ РАН)

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва, 117997. Для телеграмм: Москва В-437, Биоорганика
телефон: (495) 335-01-00 (канц.), факс: (495) 335-08-12, E-mail: office@ibch.ru, www.ibch.ru
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001

16.12.16 № 136-24.1-944

на № _____ от _____

В Диссертационный Совет Д 501.001.69
по химическим наукам при МГУ им.
М.В.Ломоносова

Я, **Формановский Андрей Альфредович**, доктор химических наук, заведующий Лабораторией органического синтеза ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова», даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Яшина Николая Владимировича «Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

По теме рассматриваемой диссертации имею достаточное количество работ в рецензируемых изданиях, в частности:

1. Pazykina, G.V., Tsygankova, S.V., Sablina, M.A., Paramonov A.S., Formanovsky, A.A., Bovin, N.V. Synthesis of blood group pentasaccharides A₁Le_x, BLe_x and related tri- and tetrasaccharides // Mendeleev Communications. 2016. V. 26. I. 2. P. 103–105.
2. Апарин И.О., Прохоренко И.А., Коршун В.А., Формановский А.А. Флуоресцентные кросс-сшивающие реагенты для контролируемой функционализации моноклональных антител // XXVIII зимняя молодежная научная школа «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии» Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук. 2016. С. 159.
3. Топольян А.П., Стрижевская Д.А., Слюндина М.С., Беляева М.А., Иванова О.М., Коршун В.А., Устинов А.В., Михура И.В., Формановский А.А., Борисов Р.С. Дериватизация первичных аминов катионом трис(2,6-диметоксифенил)метилия для анализа методом масс-спектрометрии МАЛДИ // Масс-спектрометрия. 2015. Т. 12. № 4. С. 253-258.
4. Korchagina, E., Tuzikov, A., Formanovsky, A., Popova I., Henry, S., Bovin, N. Toward creating cell membrane glyco-landscapes with glycan lipid constructs // Carbohydrate Research. 2012. V. 356. P. 238–246.

5. Korchagina E., Tuzikov A., Formanovsky A., Popova I., Bovin N., Henry S. Toward creating cell membrane glyco-landscapes with glycan lipid constructs // Carbohydrate Research. 2012. Т. 356. С. 238-246.

Не являюсь членом Экспертного совета ВАКа.

16 декабря 2016 г.

А.А. Формановский

Ученый секретарь Института
Доктор физ.-мат. наук



В.А. Олейников