

ОТЗЫВ

об автореферате диссертации **Яшина Николая Владимировича на тему: «Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот»**, представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа **Яшина Н.В.** посвящена разработке методов направленного синтеза и дизайна новых перспективных, биологически высокоактивных соединений - циклопропановых аминокислот. Циклопропановые аминокислоты входят в состав высокоэффективных фармацевтических препаратов. Наличие в молекуле трехчленного кольца ограничивает вращение вокруг С–С-связи, способствуя сохранению асимметрических центров в отличие от непределельных аминокислот. Конструирование новых конформационно-жестких аналогов природных аминокислот с целью увеличения их активности и селективности является актуальным направлением современной медицинской химии и тонкого органического синтеза.

Целью работы явилась разработка общих методов синтеза неприродных полициклических циклопропановых аминокислот и биоизостерных им фосфоновых кислот, как конформационно-жестких аналогов важнейших природных циклопропановых аминокислот. Для решения поставленных задач успешно осуществлен поиск синтетических подходов к введению спиранных и гетероциклических фрагментов в структуры важнейших аминокислот – 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты, циклопропилглицина, глутаминовой и γ -аминомасляной кислот.

Разработана методология синтеза разнообразных полициклических циклопропановых аминокислот, основанная на использовании реакций [1+2]-циклоприсоединения карбенов, генерируемых из эфиров нитро(диазо)уксусной и нитро(диазо)фосфоновой кислот, к алкенам, содержащим малые циклы. Образующиеся нитроциклопропанкарбоксилаты и -фосфонаты являются синтетическими предшественниками соответствующих циклопропановых аминокислот.

В результате широкого варьирования структур алкенов выявлены важные закономерности влияния их структурных особенностей, определяющих направление реакций с эфирами нитро(диазо)уксусной и нитро(диазо)метилфосфоновой кислот. Установлено, что основным направлением является [1+2]-циклоприсоединение с образованием 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и 1-нитроциклопропанфосфонатов, в том числе уникального триангуланового строения. В случае винилциклопропанов и виниловых эфиров карбен может реагировать как 1,3-диполь, приводя к изоксазолин-*N*-оксидам ([3+2]-циклоприсоединение). В реакциях алкенов с пространственно затрудненной двойной связью выход циклопропанов заметно снижается, наблюдается изомеризация нитрокарбенов в нитрозосоединения, образующие при взаимодействии с олефинами производные гидроксамовых кислот.

Разработка препаративно удобного трехстадийного метода синтеза спиранных α -аминоциклопропановых кислот, включающего каталитическое [1+2]-циклоприсоединение нитродиазоэфиров к олефинам, содержащим малые циклы; восстановление α -нитроэфиров циклопропанового ряда до соответствующих аминоэфиров и последующий гидролиз, позволила реализовать эффективный синтез 17 новых α -аминоциклопропановых кислот.

Следует отметить, что при оптимизации процесса восстановления нитрогруппы широкого ряда α -нитроэфиров циклопропанового ряда до аминогруппы - ключевой стадии превращения 1-нитроциклопропанкарбоксилатов и 1-нитроциклопропанфосфонатов в соответствующие аминокислоты, осуществлен принципиально важный поиск

селективных восстановительных систем, позволяющих избежать раскрытия лабильного трехчленного цикла в условиях гидрогенолиза и получать целевые аминокислоты с высоким выходом.

В результате выполненных исследований разработана стратегия направленного синтеза циклопропановых карбоновых и фосфоновых аминокислот, содержащих структурно-жесткие спироконденсированные и 1,2-аннелированные карбоциклические и гетероциклические фрагменты, перспективных конформационно-жестких аналогов важнейших природных аминокислот.

На основе реакции гетероциклизации акцепторнозамещенных алкенов с тетранитрометаном в присутствии Et_3N разработаны подходы к синтезу новых конформационно-жестких и биоизостерных аналогов γ -аминомасляной кислоты в ряду изоксазольных аминокарбоновых и аминокислот фосфоновых кислот.

В соответствии с компьютерным прогнозом новых потенциально активных аминокислот спиранового ряда на основании проведенных *in vivo* испытаний этих соединений зафиксирована значимая анксиолитическая активность.

Реализация реакций [1+2]-циклоприсоединения нитро(диазо)уксусного эфира к метиленициклоалканам позволила разработать универсальный подход к неизвестным ранее нитротриангуланам - перспективным высокоэнергоемким соединениям согласно термохимическим исследованиям.

Таким образом, Яшиным Н. В. выполнено фундаментальное, цельное, многоплановое, высокоплодотворное по результатам синтетическое исследование в области органической и медицинской химии, в котором развиты принципиально новые методы синтеза циклопропановых аминокарбоновых и аминокислот фосфоновых кислот с ограниченной конформационной подвижностью, перспективных лигандов селективного действия по отношению к различным биомишеням.

По актуальности, оригинальности, объему выполненных исследований, научной и практической значимости полученных результатов, опубликованных в российских и зарубежных журналах, работа «Разработка методов синтеза аминокислот циклопропанового ряда – конформационно-жестких и биоизостерных аналогов природных аминокислот», соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор, **Яшин Николай Владимирович**, несомненно, заслуживает присвоения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Ведущий научный сотрудник, доктор химических наук, профессор

Медведева Алевтина Сергеевна

ФГБУН Иркутский институт химии

им. А.Е. Фаворского СО РАН

ул. Фаворского, 1, Иркутск, 664033

тел. (3952) 42-60-85, e-mail: amedved@irioch.irk.ru

