

## ОТЗЫВ

официального оппонента Купрюшкина Максима Сергеевича  
на диссертационную работу Ли-Жуланова Николая Сергеевича  
«Синтез хиральных азотсодержащих октагидрохроменов –  
перспективных биологически активных веществ»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата химических  
наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

*Актуальность* работы обусловлена тем, что соединения с октагидрохроменовым остовом находят широкое практическое применение как вещества, обладающие обширным спектром биологической активности. Введение в состав октагидрохроменов азотсодержащих заместителей может усилить их биологическую активность. При этом их синтез на основе соединений, выделяемых из растительных источников в виде оптически чистых изомеров, позволит получать различные хиральные целевые соединения. Основная задача – разработка подхода к синтезу производных октагидрохромена, содержащих в С4 положении амидные заместители, с помощью тандемной реакции Принса-Риттера, а также подход, подразумевающий реакцию Принса с гетероароматическими альдегидами, с последующим введением азотсодержащих заместителей по данному остатку. Кроме того, был проведен поиск гетерогенных катализаторов для циклизации Принса и тандемной реакции Принса-Риттера.

*Новизна* диссертационной работы Ли-Жуланова Н.С. В ходе работы были получены следующие оригинальные результаты. Получены неописанные ранее аминные и амидные производные октагидрохромена, путем введения в реакцию с (-)-изопулеголом гетероароматических альдегидов, содержащих лабильные функциональные группы, способные к дальнейшим модификациям.

Используя различные алифатические и ароматические кетоны, и нитрилы в тандемной реакции Принса-Риттера с (-)-изопулеголом с применением различных кислотных катализаторов, получен широкий набор производных октагидрохромена, содержащих различные амидные структурные фрагменты по положению С4 октагидрохроменового остова.

*Научно-практическая значимость.* В результате выполненной Ли-Жулановым Н.С. работы предложены два подхода к синтезу азотсодержащих производных октагидрохромена на основе (-)-изопулегола – потенциальных биологически активных веществ. Расширен подход к синтезу амидных производных октагидрохромена по положению С4 с помощью введения в реакцию различных нитрилов и кетонов. Разработана и осуществлена схема синтеза азотсодержащих октагидрохроменов с помощью реакции Принса-Риттера на гетерогенных катализаторах. Для полученных амидных производных

была продемонстрирована анальгетическая активность и ингибирующая активность в отношении фермента репарации ДНК Tdp1.

*Структура и содержание работы.* Диссертация Ли-Жуланова Н.С. выполнена в традиционном стиле и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (128 источников). Диссертация изложена на 123 страницах, содержит 14 рисунков, 89 схем и 11 таблиц.

*Во введении* обосновывается актуальность работы и формулируется цели исследования. Автор подтверждает научную новизну исследований, выполненных в рамках диссертационной работы.

*В первой главе* анализируются литературные данные по методам синтеза различных замещенных производных тетрагидропирана посредством реакции циклизации Принса альдегидов с гомоаллильными спиртами с добавлением нуклеофильных агентов различного типа. В литературном обзоре приведены ссылки на 99 статей, большая часть из них опубликована в международных журналах, кроме того, рассмотрены работы, опубликованные за последние 5 лет.

*Во второй главе* автор приводит полученные результаты, связанные с синтезом азотсодержащих производных октагидрохромена, и обсуждает их. В ходе работы автор показывает перспективность предложенных подходов к синтезу целевых соединений. Первый подход заключается в использовании в реакции с (-)-изопулеголом альдегидов, содержащих функциональные группы, которые способны к дальнейшим модификациям. Второй подход основан на реакции Принса-Риттера, в которую вовлекаются различные нитрилы. Кроме того, автором разработана и осуществлена схема синтеза азотсодержащих октагидрохроменов с помощью реакции Принса-Риттера на гетерогенных катализаторах – модифицированных природных глинах разных структурных типов.

*Третья глава* содержит методики синтезов и экспериментальные данные, описаны характеристики полученных соединений. Достоверность результатов, полученных Ли-Жулановым Николаем Сергеевичем обеспечена применением широкого спектра физико-химических методов установления структуры химических соединений на современном аналитическом оборудовании. В работе использовались спектроскопия ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , ГЖХ-МС, масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, методы молекулярного моделирования.

Полученные в диссертации результаты и выводы достаточно полно обоснованы в ходе обсуждения.

*Публикации.* Результаты исследования опубликованы в рецензируемых научных журналах (5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых базами данных Web of

Science и Scopus), а также в тезисах 7 докладов, представленных на конференциях различного уровня.

При знакомстве с работой практически не возникло вопросов по существу работы. Однако есть ряд уточняющих вопросов и пожеланий, которые, однако, не затрагивают основных защищаемых соискателем положений:

1. При обосновании невозможности вводить в реакцию Принса альдегиды, содержащие аминный атом азота, автор ссылается на деактивацию кислотных центров необходимого кислотного катализатора, хотя более очевидным препятствием является возможность такой побочной реакции как внутри- и межмолекулярной реакции Шиффа используемых альдегидов. Либо стоило уточнить, что речь идет лишь про третичные аминные группы.
2. Обсуждая сложности проведения описываемых реакций, часто упоминается осмоление, как основная причина низких выходов. Однако анализа, что послужило причиной осмоления, общая ли это проблема исследуемого класса соединений приведено в тексте не было.
3. В главе 2.5 посвященной изучению биологической активности полученных соединений, переход к математическому моделированию взаимодействия активного центра фермента Tdp1 с различными производными октагидрохроменов с целью предсказания ингибирующей активности у такого типа соединений выглядит несколько спонтанно. Было ли смоделировано взаимодействие данного класса соединений с другими ферментами?

Все замечания и вопросы по диссертационной работе носят частный характер и не снижают ее общую высокую оценку.

На основании вышеизложенного, считаю, что по своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в п.п. 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, а её автор, Ли-Жуланов Николай Сергеевич, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Официальный оппонент:

Кандидат химических наук (специальности 02.00.10 – Биоорганическая химия), научный сотрудник, заместитель заведующего лабораторией Лаборатории химии нуклеиновых кислот Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН). E-mail: kurpumatx@gmail.com, тел. (383)363-51-36.

Купрюшкин Максим Сергеевич  
02 сентября 2020 г

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН). 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8, телефон: (383) 363-51-50, факс: (383) 363-51-53, e-mail: niboch@niboch.nsc.ru, адрес официального сайта: <http://www.niboch.nsc.ru>.

Подпись Купрюшкина М.С. заверяю:

Пестряков Павел Ефимович  
Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН,  
кандидат химических наук  
02.09.2020

