

**СТЕНОГРАММА**  
заседания диссертационного совета Д 003.049.01  
на базе ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук

г. Новосибирск

18 сентября 2020 г.

**ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ**

младшим научным сотрудником Лаборатории направленных трансформаций природных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Ли-Жулановым Николаем Сергеевичем на тему: «Синтез хиральных азотсодержащих октагидрохроменов – перспективных биологически активных веществ», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н., проф. РАН Волчо К.П.

Официальные оппоненты:

**Иванов Андрей Викторович**, доктор химических наук директор ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН)

**Купрюшкин Максим Сергеевич**, кандидат химических наук научный сотрудник Лаборатории химии нуклеиновых кислот ФГБУН Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (ИХБФМ СО РАН)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С.М. Кирова»

На заседании присутствовали 16 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1.	Григорьев Игорь Алексеевич	д.х.н., Председатель	02.00.03
2.	Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	02.00.03
3.	Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Ученый секретарь	02.00.03
4	Багрянская Елена Григорьевна	д.ф. – м.н., Член совета	01.04.17
5.	Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
6.	Волчо Константин Петрович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7.	Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
8.	Салахутдинов Нариман Фаридович	чл.-корр. РАН, Член совета	02.00.03
9.	Третьяков Евгений Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
10.	Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11.	Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
12.	Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
13.	Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
14.	Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
15.	Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
16.	Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

У нас присутствует 16 человек при необходимых 14, так что понимаете, что можем начинать защиту и слово ученому секретарю.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Доброе утро, спасибо что вы нашли возможность присутствовать на этом диссовете, несмотря на то, что существует до сих пор угроза распространения короновирусной инфекции и, как бы мне не хотелось, приходится напоминать, что желательно соблюдать все меры предписанные нам для предотвращения распространения этой инфекции. У нас на повестке дня первая защита – это защита Николая Сергеевича Ли-Жуланова. Заявление в диссовет им было подано 22 июня 2020 г, в личном деле присутствует копия диплома НГУ по специальности «фундаментальная и прикладная химия», справка о сдаче кандидатских экзаменов, все на «отлично», список научных трудов, заключение организации, в которой выполнялась диссертация – это институт органической химии наш, отзыв научного руководителя Константина Петровича Волчо, отзыв ведущей организации, два отзыва оппонентов, три отзыва на автореферат и проект заключения диссертационного совета. Все необходимые документы имеются.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Вопросов нет, я так понимаю? Николай Сергеевич, пожалуйста, 20 минут.

Ли-Жуланов Н.С.:

Доброе утро, уважаемые коллеги. Тема моей диссертационной работы «Синтез хиральных азотсодержащих октагидрохроменов - перспективных биологически активных веществ».

Синтез новых соединений на основе природных веществ является одним из важных направлений современной органической и медицинской химии. Благодаря своей уникальной структуре и свойствам, природные молекулы могут быть превращены в соединения с выраженной биологической активностью. Многие монотерпеноиды доступны из растительных источников в виде оптически чистых соединений, что делает их удобными строительными блоками для получения различных хиральных соединений. Так, в последнее время активно изучается реакция Принса между монотерпеноидом (-)-изопулеголом и карбонильными соединениями с использованием различных кислотных катализаторов. Получаемые в этой реакции производные с октагидрохроменовым остовом проявляют разнообразную биологическую активность, значительный интерес представляют соединения с гетероарomaticкими фрагментами, среди которых можно отметить соединения с тиофеновым и фурановым заместителями, которые проявили анальгетическую активность, а, например, бромотиофен-производное показало

противовирусные свойства. Таким образом, удается получать октагидрохромены, содержащие разнообразные заместители. В то же время получение азотсодержащих производных не является тривиальной задачей, что связано в первую очередь с кислотно-катализируемым характером данной реакции. Можно ожидать, что введение в состав октагидрохроменов азотсодержащих заместителей повлияет на их биологическую активность. В тоже время, систематических исследований, направленных на разработку подходов к синтезу азотсодержащих производных октагидрохромена, до настоящей работы не проводилось.

Таким образом целью нашей работы являлась разработка подходов к синтезу хиральных азотсодержащих производных октагидрохроменов на основе монотерпеноида (-)-изопулегола для последующего изучения их биологической активности. Для достижения поставленной цели предполагалось решение следующих задач. Разработка подхода к синтезу азотсодержащих производных октагидрохромена модификацией по фрагменту гетероароматического кольца. Систематическое изучение реакции Принса-Риттера с вовлечением альдегидов, ведущее к образованию амидных производных октагидрохромена по положению C4. Синтез 4-ацетамидных производных октагидрохромена с помощью реакции Принса-Риттера с вовлечением кетонов. Поиск эффективных гетерогенных катализаторов реакции Принса-Риттера.

Первый подход, который мы предложили к решению проблемы синтеза азотсодержащих производных октагидрохромена, заключается в использовании альдегидов, содержащих функциональные группы, по которым возможна последующая модификация. Исходя из этого подхода, мы решили использовать 5-гидроксиметилфуральдегид, получаемый из фруктозы, по известной методике. Выбор данного гетероароматического альдегида обусловлен доступностью исходного сырья для синтеза и присутствием лабильной первичной гидроксильной группы. Для того, чтобы ввести в реакцию производные октагидрохромена с такими нуклеофилами, как например, амины, первичную гидроксильную группу в альдегиде можно заменить на атом галогена, например, брома или хлора, создав, таким образом, достаточно сильный электрофильный центр в молекуле. С использованием литературных методик были получены соответствующие бром- и хлор- производные альдегида 2. Однако попытки ввести полученные галогенсодержащие альдегиды 3 и 4 в реакцию с (-)-изопулеголом 1, в обоих случаях привели к сильному осмолению реакционной смеси и целевые продукты не удалось выделить.

Поэтому, нами было решено замещать первичную гидроксигруппу уже в соответствующем продукте с октагидрохроменовым остовом. Нами был проведен ряд

экспериментов по подбору кислотного катализатора для взаимодействия (-)-изопулегола 1 с 5-ГМФ 2. Так, мы использовали хлорид олова (IV), хлорид цинка, *паратолуолсульфокислоту*, ионообменную смолу *Amberlyst-15* и монтмориллонитовую глину K10. Только в случаях использования в качестве катализатора  $\text{SnCl}_4$  и глины K10 наблюдалось образование соединения 5 с содержанием в реакционной смеси 6 % и 9 %, соответственно, по данным ГЖХ-МС. В остальных же случаях реакция либо не проходила, либо образовывались исключительно продукты дегидратации 6. Хотя взаимодействие (-)-изопулегола 1 и 5-ГМФ 2 на глине K10 и приводило к наибольшему содержанию соединения 5 в реакционной смеси, нами наблюдалось образование сложной смеси неидентифицируемых побочных продуктов.

Ранее было показано, что проведение подобных реакций без растворителя может увеличивать селективность процесса, поэтому дальнейшие превращения мы проводили с отгонкой растворителя. С помощью этой методики, нами была проведена серия реакций (-)-изопулегола с 5-ГМФ на глине K10 с целью нахождения подходящего времени проведения реакции. Оказалось, что при выдержке реагентов на глине K10 более 2-х часов содержание соединения 5 в смеси уменьшается и наблюдается усложнение состава смеси. Данная закономерность, по-видимому, связана с неустойчивостью продукта в условиях реакции. Исходя из полученных результатов, для дальнейших исследований нами была выбрана 2-х часовая реакция.

Наработка соединения 5 проводилась на глине K10 при комнатной температуре в течение 2 часов. С помощью колоночной хроматографии мы выделили в индивидуальном виде основной (*4R*)-диастереомер с выходом 16 %, а также смесь диастереомеров с выходом 7 %. В дальнейших экспериментах мы использовали как индивидуальный (*4R*)-диастереомер, так и смесь диастереомеров. Попытки выделить индивидуальный (*4S*)-изомер не увенчались успехом, в том числе, и из-за недостаточно высокой устойчивости соединения 5 в условиях колоночной хроматографии.

Получение соединения 5 позволило перейти к замене первичной гидрокси-группы на атом брома. Так, обработка соединения 5 трибромидом фосфора привела к образованию бромопроизводного 7, зафиксированного по данным ГЖХ-МС. Однако, при попытке выделения данного соединения с помощью колоночной хроматографии продукт быстро осмолялся. Поэтому данное соединение не выделялось, а сразу вводилось в последующие реакции. Так, взаимодействие получаемого *in situ* бромопроизводного 6 с вторичными аминами приводит к образованию целевых соединений 8a-d с выходами 48-85 %. Кроме того, было показано, что в реакцию можно вовлекать тиолы, например,

использование азотсодержащего тиола 2-меркаптопиридина привело к образованию соединения 8e с выходом 61 %.

Мы продолжили развитие подхода, заключающегося в использовании легко модифицируемых альдегидов в реакции Принса с (-)-изопулеголом 1. Использование 5-нитротиофенкарбальдегида 9 позволяет сразу ввести атом азота в молекулу октагидрохромена, а дальнейшее восстановление нитрогруппы до аминогруппы открывает путь к получению новых производных посредством реакций по этой первичной аминогруппе. Мы начали эти исследования с введения в реакцию с (-)-изопулеголом 1 5-НТК 9 на монтмориллонитовой глине K10. В результате данной реакции образуется нитропроизводное 10 в виде смеси диастереомеров по положению C4. С помощью колоночной хроматографии мы выделили в индивидуальном виде продукты (4R)-10 с выходом 25 % и (4S)-10 с выходом 28 %.

Для восстановления нитрогруппы мы использовали систему, состоящую из водно-спиртового раствора дитионита натрия и карбоната калия. С помощью этой системы были получены производные, содержащие первичную аминогруппу, (4R)-11 и (4S)-11 с выходами 60 % и 80 %, соответственно. Использование данной мягкой восстанавливающей системы обусловлено, в том числе, неустойчивостью исходных соединений в присутствии сильных кислот, так как отщепление третичной гидроксильной группы приводит к образованию ненасыщенных продуктов.

Нами продемонстрирована возможность селективного ацилирования полученных аминов 11 по первичной аминогруппе. Так, обработкой соединений (4R)-11 и (4S)-11 одним эквивалентом ангидрида уксусной кислоты в присутствии 4-диметиламинопиридина получены соответствующие ацетамидные производные октагидрохромена (4R)-12a и (4S)-12a с выходами 45 % и 95 %, соответственно. Аналогично протекает реакция с ангидридом трифторуксусной кислоты, приводя к трифторацетамидам (4R)-12b и (4S)-12b с выходами 30 % и 80 %, соответственно. Реакции с хлорангидридами кислот проводили в безводном хлористом метилене в присутствии триэтиламина. В результате были получены амидные производные октагидрохроменов с-f с выходами 14–59 %. Строение полученных амидов установлено набором физико-химических методов исследования, включая ЯМР спектроскопию, масс-спектрометрию высокого разрешения и подтверждается данными рентгеноструктурного анализа, полученными для соединения 4S-12f.

Предполагаемый механизм образования соединений с октагидрохроменовым остатком включает атаку гидроксильной группы (-)-изопулегола по карбонильному атому углерода протонированного альдегида с образованием катиона A, последующий перенос

протона и отщепление молекулы воды приводит к оксокарбениевому катиону В. Затем происходит карбоциклизация, приводящая к тетрагидропиранильному карбокатиону С. Присоединение к нему молекулы воды приводит к образованию диастереомерных по положению заместителей у атома С4 спиртов, тогда как в результате отщепления протона от карбокатиона С образуются ненасыщенные производные. Кроме того, хроменолы Г также могут подвергаться дегидратации с образованием алканов Д.

Третичный карбокатион С может взаимодействовать и с другими нуклеофилами, так мы обратили внимание на циклизацию Принса с вовлечением N-нуклеофилов, а именно нитрилов. Такая tandemная трехкомпонентная реакция Принса-Риттера является удобным способом получения азотсодержащих производных октагидрохромена. Превращение протекает сначала по механизму реакции Принса, до образования третичного карбокатиона с октагидрохроменовым остовом С, затем следует присоединение молекулы нитрила, ведущее к образованию диастереомерных промежуточных катионов. На последней стадии происходит взаимодействие с молекулами воды с образованием целевых амидов.

Мы начали эти исследования с реакции между (-)-изопулеголом 1, 5-нитротиофенкарбальдегидом 9 и набором алифатических и ароматических нитрилов. Выбор альдегида связан с возможностью дальнейших модификаций по нитрогруппе. В качестве кислотного катализатора использовалась концентрированная серная кислота. Реакция проводилась в 10-кратном избытке соответствующего нитрила при охлаждении до -20 °С. При проведении данных превращений при более высоких температурах наблюдалось образование большого количества побочных продуктов. В случае вовлечения ароматических нитрилов удалось выделить продукты в индивидуальном виде, в остальных случаях выделили смеси диастереомеров. Структура (4R)-13g подтверждена с помощью РСА.

Аналогично протекает реакция с 5-нитрофuranкарбальдегидом 14. Наибольший выход, как и в предыдущем случае, наблюдается для реакции в ацетонитриле. Кроме того, диастереомеры в индивидуальном виде выделены в реакциях с валеронитрилом и бензонитрилом, в остальных случаях мы выделили смеси.

Следующим этапом нашей работы стал синтез 4-ацетамидных производных октагидрохромена взаимодействием (-)-изопулегола с набором кетонов в ацетонитриле в присутствии трифторметансульфокислоты  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ . Мы начали эти исследования с использования в этой реакции симметричных алифатических и алициклических кетонов. Подходящими условиями оказались пониженная температура и трехкратный избыток соответствующего кетона. После очистки с помощью колоночной хроматографии мы

выделили целевые продукты 16a-f с выходами 20-40 %. Стоит отметить снижение выходов продуктов d-f с увеличением размера цикла соответствующего кетона. Во всех случаях продукты выделялись в виде индивидуального (4S)-диастереомера. Строение полученного ацетамида 4S-16a подтверждается данными рентгеноструктурного анализа.

Мы также попробовали ввести в эту реакцию несимметричные кетоны. В этом случае ситуация осложняется возможностью образования смеси диастереомеров как по положению C4, так и по положению C2. Действительно, в случае введения в реакцию гексанона-2 и гептанона-2 образуются сложные смеси продуктов, состоящие из 2 пар диастереомеров по положениям C4 и C2 с выходами 48 % и 53 % соответственно. В то же время, в случае использования ацетофенона и его замещенных аналогов была получена смесь диастереомерных продуктов только по положительному C4. Это, по-видимому, связано с присутствием в молекуле кетона объемного бензольного кольца, которое ориентирует присоединение кетона, ведущее к образованию пространственно менее затрудненного (2R)-диастереоизомера. После очистки с помощью колоночной хроматографии мы выделили целевые продукты в виде смесей диастереомеров по положительному C4 17c-f с выходами 26-45 % с преобладанием (4S)-диастереомера.

Одной из важных задач в изучении реакций, протекающих с участием природных соединений, является поиск эффективных и удобных катализаторов данных превращений. Часто, реакции подобные циклизации Принса и tandemной реакции Принса-Риттера в условиях гомогенного катализа протекают с более низкими выходами и менее селективно, чем в условиях гетерогенного катализа. Кроме того, гетерогенные катализаторы по сравнению с гомогенными обладают рядом преимуществ, например такими, как легкость отделения от реакционной смеси, способность к повторному использованию, низкие токсичность и опасность для окружающей среды.

Мы решили изучить каталитические свойства ряда кислотных глин, полученных модификацией различных типов природных глин сульфатными группами. В рамках стажировки в центр химических процессов под руководством проф. Мурзина Д.Ю., Университет Або, Финляндия мы изучили два типа модифицированных глин, полученных введением в них сульфатных групп различного типа. Модифицированные глины синтезированы и предоставлены сотрудниками Университета Порту. Стоит отметить, что для всех глин модификация типа CSA позволяет получить катализатор с наибольшим количеством кислотных центров, по сравнению с модификацией типа CSP и немодифицированными глинами.

На первом этапе мы решили провести в присутствии этих катализаторов циклизацию Принса между (-)-изопулеголом и бензальдегидом. Основываясь на

механизме реакции Принса-Риттера, можно предположить, что катализаторы, которые успешно будут приводить к продуктам циклизации Принса, можно рассматривать в качестве перспективных кандидатов для использования в tandemной реакции Принса-Риттера.

Мы провели реакции при 30 °C и 70 °C, и показали, что реакция, проводимая при 30 °C, протекает более селективно. Наиболее активным катализатором оказалась глина K10-CSA, в то время как наиболее селективной по отношению к желаемым продуктам была глина K10-CSP. Наибольшая стереоселективность при хорошей селективности наблюдалась в случае использования клоизита CLOI-CSP.

Основываясь на этих результатах мы проводили реакцию Принса-Риттера при 30 °C. В результате взаимодействия (-)-изопулегола, бензальдегида и ацетонитрила, мы наблюдали образование смеси из целевых амидов 18, гидрокси-производных и продуктов дегидратации. Основными продуктами являются амиды, образующиеся с селективностью 66–75 % и преобладанием (4S)-диастереомера. Наиболее активным катализатором этого превращения оказалась глина K10-CSA, обладающей самой высокой кислотностью. В то же время, лучшая стереоселективность достигается при использовании K10-CSP. Глина CLOI-CSP проявила себя наиболее сбалансированной. Интересно отметить, что данная реакция Принса-Риттера в присутствии гомогенных катализаторов приводит к преобладанию (4R)-диастереомера амида. Такое изменение в стереоселективности быть связано с особенностями протекания реакции в условиях гетерогенного катализа.

Таким образом, мы предложили 3 подхода к синтезу азотсодержащих октагидрохроменов. Первый подход заключается во введении первичной гидроксигруппы, замене ее на атом брома и последующем взаимодействии с аминами. Второй подход предполагает введение атома азота в виде нитрогруппы, с последующим восстановлением до аминогруппы и ее ацилированием. Третий подход является реакцией Принса-Риттера с альдегидами и кетонами в присутствии N-нуклеофилов – нитрилов. Получение набора целевых соединений позволило перейти к изучению биологической активности.

В лаборатории фармакологических исследований изучены анальгетические свойства части полученных продуктов. Активность проявили три вещества, содержащие амидные группы. Из представленных данных в таблице видно, что эти соединения в дозе 10 мг/кг проявляют существенную анальгетическую активность в тесте висцеральной боли «уксусные корчи», значительно сокращая количество корчей, вызванных введением уксусной кислоты. Наибольшую эффективность в этом тесте проявило соединение (4S)-12a, не уступая препарату сравнения диклофенаку натрия взятому в той же дозе.

Разработка ингибиторов систем репарации ДНК является одной из актуальных целей медицинской химии. Так, новые агенты, основанные на ингибировании фермента репарации ДНК Tdp1, могут повысить эффективность применяемой в настоящее время противоопухолевой терапии.

Систематических исследований активности соединений с октагидрохроменовым оством в отношении Tdp1 до настоящего времени не проводилось, однако на основе моделирования взаимодействия активного центра фермента Tdp1 с различными производными октагидрохромена нами была предположена возможность проявления ингибирующей активность у такого типа соединений.

В лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН изучены ингибирующие свойства некоторых из амидов и действительно, продукты 12a-f, ингибируют *in vitro* фермент Tdp1 в нижнем микромолярном диапазоне концентраций на уровне коммерчески доступного препарата сравнения фурамидина. Стоит отметить, что ни заместители в амидной группе, ни абсолютная конфигурация C4-стереоцентра не оказывают существенное влияние на величину ингибирующей концентрации.

В случае амидных производных октагидрохромена по положению C4, наибольшую активность показали производные 13f и 15f, содержащие фенильный фрагмент. Отметим, что абсолютная конфигурация у C4 существенно не влияет на активность. Таким образом, некоторые из полученных в данной работе амидных производных октагидрохромена проявили себя как перспективные анальгетические агенты в тестах *in vivo* и как эффективные ингибиторы Tdp1, что подтверждает перспективность данного направления исследований.

По результатам работы можно сделать следующие заключения.

Разработан способ получения азотсодержащих производных октагидрохромена на основе (-)-изопулегола модификацией лабильной функциональной группы в составе молекулы.

Осуществлен синтез амидных производных октагидрохромена по положению C4 с помощью реакции Принса-Риттера (-)-изопулегола, гетероароматических альдегидов и набора алифатических и ароматических нитрилов.

Показано, что кетоны можно успешно вводить в реакцию Принса-Риттера с (-)-изопулеголом в ацетонитриле с получением соответствующих 4-ацетамидных производных октагидрохромена.

Найдены эффективные гетерогенные катализаторы на основе сульфатированных природных глин для реакции Принса-Риттера (-)-изопулегола, бензальдегида и ацетонитрила, ведущей к образованию ацетамидов.

В Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН установлена анальгетическая активность некоторых амидных производных октагидрохромена в тестах *in vivo*. В Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН показано, что некоторые из синтезированных соединений являются эффективными ингибиторами фермента репарации ДНК Tdp1.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо! Спасибо за точность, 20 минут идеально, пожалуйста, вопросы.

Официальный оппонент к.х.н. Купрюшкун М.С.:

Можно, пожалуйста, слайд 9. Я просто впервые вижу, вот первая стадия делается с отгонкой растворителя. А с какой целью это делается?

Ли-Жуланов Н.С.:

Как я уже сказал, отгонка растворителя при проведении реакции на глине K10 может увеличить эффективность протекания данного процесса и получить данные продукты с более высокими выходами, чем в присутствии растворителя.

Официальный оппонент к.х.н. Купрюшкун М.С.:

То есть в других случаях, когда вы работаете с глиной, вы всегда делаете отгонку растворителя, я только здесь это заметил?

Ли-Жуланов Н.С.:

В большинстве случаев да.

Официальный оппонент к.х.н. Купрюшкун М.С.:

И, пожалуйста, знаете, слайд тогда ингибитор Tdp1 и препарат сравнения, на слайде его структуры нет, но есть ли хоть какая-то структурная похожесть на те соединения, с которыми вы работаете? Чтобы бы понять, он на тот же активный центр действует и принцип действия его.

Ли-Жуланов Н.С.:

Фурамидин – это фурановый цикл с присоединёнными двумя бензольными кольцами, содержащими гуанидиновые остатки. То есть, в принципе, там тоже есть гетероароматический фрагмент в фурамидине.

Официальный оппонент к.х.н. Купрюшкун М.С.:

То есть, есть математическое моделирование, которое говорит, что это к тому же активному центру или?

Ли-Жуланов Н.С.:

Да, то есть мы проводили как раз моделирование на активном центре фермента, с которым связывается фурамидин и, соответственно, природный лиганд.

Официальный оппонент к.х.н. Купрюшкин М.С.:

Все, здорово, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще вопросы? Елена Григорьевна, пожалуйста.

д.ф.-м.н., профессор Багрянская Е.Г.:

Сказали, что у вас селективность на некоторых глинах выше, а на некоторых меньше, да. Я хотела спросить, а какими свойствами этих глин оно определяется? Составом или, как в цеолитах, скажем полости, которые как раз и приводят к этому. Что-то можно сказать, потому что, если это хорошо понимать, то можно направлено брать те глины, которые для какого-то класса реакций лучше и повышают селективность.

Ли-Жуланов Н.С.:

Да, я понял. Скорее всего, селективность связана с количеством кислотных центров в катализаторе, так вот, например, для наиболее кислотной глины наблюдается высокая активность, но не очень высокая селективность, что, скорее всего, связано с быстрой протекания реакции, и это, соответственно, приводит к низкой селективности. Понижение же концентрации данных кислотных центров, например, в той же глине K10-CSP приводит к увеличению, например, стереоселективности. А в случае глины клоизит типа CSP увеличивается и селективность. То есть, в зависимости от цели мы можем подбирать соответствующий катализатор, обладающий нужными нам свойствами.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще вопросы?

д.х.н. Яровая О.И.:

Скажите, пожалуйста, можно слайд, где вы получаете спирты, олефины.

Ли-Жуланов Н.С.:

С механизмом?

д.х.н. Яровая О.И.:

Нет, не механизм. Где-нибудь, где в начале без нитрилов работаете, у вас спирты и олефины. Вот здесь, например. Скажите, пожалуйста, а чем вам так не угодили эти олефины, которые без спиртовой группы?

Ли-Жуланов Н.С.:

Исходя из нашего опыта и литературных данных, было показано, что большинство получаемых олефинов не проявляет биологической активности в разнообразных тестах.

д.х.н. Яровая О.И.:

Хорошо, тогда другой вопрос. Вы вот синтезируете соединения для изучения биологической активности, при этом вы знаете, что у вас получаются спирты, которые работают, а как сами спирты ведут себя в биологической среде, не происходит ли там дегидратация, поскольку они неустойчивы. И не сваливаются ли они в те самые олефины, которые вы считаете ненужными?

Ли-Жуланов Н.С.:

Понял ваш вопрос. Данные спирты достаточно устойчивы, неустойчивость у них проявляется только в присутствии сильных кислот, то есть в присутствии менее сильных кислот они устойчивы. Я думаю, что и в биологической среде тоже они будут достаточно устойчивыми.

д.х.н. Яровая О.И.:

То есть экспериментов Вы не проводили?

Ли-Жуланов Н.С.:

Конкретных экспериментов мы не проводили.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Андрей Викторович, пожалуйста.

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Вот пятый, например слайд, если можно. Вот смотрите, Вы говорили – использовали двукратную массу по отношению к массе реагентов, понятно, что вас интересуют кислотные центры. Вот немножко можно пояснить, что происходит при другом соотношении, почему именно двукратное?

Ли-Жуланов Н.С.:

Данное соотношение было получено в ходе экспериментальной работы, то есть при этом соотношении достигается оптимальное количество кислотных центров, необходимых для проведения этой реакции. То есть при оптимизации условий можно варьировать данное соотношение и в каждом конкретном случае, можно подобрать другое соотношение. Но в большинстве случаев именно двукратный избыток позволяет получить с хорошим выходом целевые продукты.

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

А трехкратный избыток будет работать как двукратный или хуже?

Ли-Жуланов Н.С.:

Трехкратный избыток? Скорее всего, будет хуже, так как будет наблюдаться образование большего количества продуктов дегидратации в этом случае.

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Логично, а однократный избыток должен работать?

Ли-Жуланов Н.С.:

Однократный тоже будет работать, но скорее всего реакция будет протекать медленнее и может быть неполная конверсия исходных реагентов.

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Спасибо, а теперь слайд, где, собственно говоря, исходные соединения, альдегид и нитрилы. Да, здесь можно. Вот зависимость влияния заместителя в нитриле на соотношение диастереомеров, как-то можно сделать вывод? Потому что достаточно странным образом выглядит, например, стерические факторы – не скажешь, электронные факторы – не скажешь. Потому что селективность наблюдается в одном представителе, посередине, алкильного заместителя и, конкретно, бензонитрила. А соседние, вроде как стерика или электронные, как Вы можете объяснить это?

Ли-Жуланов Н.С.:

Хорошо. Данное соотношение диастереомеров установлено для уже выделенных продуктов в индивидуальном виде, то есть после колоночной хроматографии. Соответственно, оно может изменяться в зависимости от очистки, если один из продуктов менее устойчивый, и также при отделении фракций, содержащих примеси. Наверное, можно сказать про бенzonитрил, здесь могут наблюдаться какие-то небольшие стерические затруднения при присоединении, а в остальных случаях сложно сказать причины конкретной стереоселективности.

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Ну, а соединение 15g, там, что стерических затруднений, по-вашему, меньше?

Ли-Жуланов Н.С.:

Здесь все-таки есть CH<sub>2</sub> группа, которая немного удаляет бензольное кольцо от реакционного центра.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Николай Сергеевич, скажите, пожалуйста, у Вас часто упоминается, что соединения неустойчивы в условиях колоночной хроматографии, какие условия Вы имеете в виду и занимались ли Вы подбором условий для колоночной хроматографии?

Ли-Жуланов Н.С.:

Да, это было в случае таких соединений, содержащих гидроксигруппу. То есть мы использовали стандартные методы колоночной хроматографии, это силикагель, гексан и этилацетат. Но мы в ходе экспериментальной работы заметили, что после колоночной хроматографии мы наблюдаем разложение одного из продуктов, с образованием побочных продуктов, неидентифицируемых. Скорее всего, что на силикагеле

присутствует некоторое количество кислотных центров, и они, все-таки, влияют на устойчивость данных продуктов.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Вы пытались окись алюминия основную применять?

Ли-Жуланов Н.С.:

Нет, к сожалению, мы не проводили.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Другой тип хроматографии, обращенную?

Ли-Жуланов Н.С.:

Нет, мы не пробовали.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Почему «к сожалению», не доступен, что ли?

Ли-Жуланов Н.С.:

Нет, в принципе доступен, руки не дошли.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще вопросы, пожалуйста.

д.х.н. Колтунов К.Ю.:

Вот у вас глины, модифицированные глины — это расходный материал или Вы использовали их повторно, регенерировали? Насколько дорого?

Ли-Жуланов Н.С.:

Понял. Сами природные глины, конечно, коммерчески доступны, и модификация их происходит по уже опубликованным методикам. Конечно, их можно использовать повторно, то есть регенерировать, отделяя от реакционной смеси, промывая и прокаливая. Еще у Вас был вопрос по поводу цены. Реагенты, которые используются в модификации, я думаю, достаточно доступны и такой процесс можно осуществлять у себя в лаборатории с получением таких катализаторов.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще вопросы, пожалуйста.

д.х.н. Третьяков Е.В.:

У меня два вопроса, первый в плане образовательного. Хочел спросить, поскольку вы все-таки перебирали различные глины, что лежит в основе классификации глин, ну и что означает маркировка К10?

Ли-Жуланов Н.С.:

Понял. Вообще, по классификации глин указывается сначала место добычи, название, а К10 – это каолинит, каолиновая глина, поэтому «К» используется.

д.х.н. Третьяков Е.В.:

А 10?

Ли-Жуланов Н.С.:

К сожалению, не знаю.

д.х.н. Третьяков Е.В.:

И второй вопрос, вот там у Вас иногда выходы не столь высоки, там, например, 10-15%.

Наблюдаются ли какие-то другие продукты в смеси?

Ли-Жуланов Н.С.:

Помимо побочных продуктов, которые мы не можем идентифицировать, мы также наблюдаем, соответственно, в таких реакциях с образованием спиртов – это продукты дегидратации, потом также встречается продукт гидратации изопулегола, то есть с двумя гидроксильными группами. И в основном продукты, которые мы не можем идентифицировать. Продукты осмоления.

д.х.н. Третьяков Е.В.:

Может их стоило привести на слайде.

Ли-Жуланов Н.С.:

Да, возможно.

д.х.н. Третьяков Е.В.:

Хорошо, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще вопросы, пожалуйста.

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Не знаю принято у вас несколько раз вставать или нет. Извините, если не принято. Слушайте, кто о чем, а Иркутск о пирролах. Ну, раз уж у вас стояла задача получить азотсодержащие соединения, встает вопрос. Третьим представителем после фурана, тиофена должен был быть пирролкарбальдегид. Он коммерчески доступен и его производные доступны, пробовали?

Ли-Жуланов Н.С.:

Да, при проведении реакции с пирролом на глине происходит ее деактивация и продуктов реакции не удается получить.

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Хорошо, а защищенный пиррол?

Ли-Жуланов Н.С.:

Защищенный пиррол мы конкретно не пробовали, но, скорее всего, всё равно будут такие же проблемы с деактивацией глины.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще есть вопросы, пожалуйста.

д.х.н. Меженкова Т.В.:

Можно, пожалуйста, 11 слайд. Наверное, 13. Там, где у Вас 4Si 4R стереоизомеры, в двух случаях выходы сильно отличаются для 4S и 4R изомера. У остальных они примерно одинаковые.

Ли-Жуланов Н.С.:

Различие в выходах обуславливается тем, что 4R-диастереомер менее устойчивый в условиях колоночной хроматографии, то есть после очистки мы выделили только в таком количестве, хотя изначально в реакционной смеси его было больше.

д.х.н. Меженкова Т.В.:

В каком соотношении образуются R и S?

Ли-Жуланов Н.С.:

Они образуются на данном этапе в соотношении примерно 1:1, а после разделялись с помощью колоночной хроматографии и дальше использовались в индивидуальном виде.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Еще есть вопросы? Я так понимаю, что мы довольно активно задавали вопросы, обсудили. Уверенные ответы нас убедили, что человек хорошо понимает и правильно оценивает свою работу. Теперь слово научному руководителю.

Научный руководитель д.х.н., профессор РАН Волчо К.П.:

Добрый день. У Николая Сергеевича был несколько нестандартный путь в наш институт. После окончания 3 курса нашего университета, он пошел на специалитет в ИХБФМ, где проходил преддипломную практику в течение 4-го курса. Далее что-то не сложилось, и он перешел в наш институт, соответственно ему нужно было решить две сложные задачи. Задача первая – это быстро сделать хороший синтетический диплом, который обычно делается два года, синтетический диплом, достойный специалитета. И вторая задача – за это же время пройти все курсы кафедры органической химии, которые обычно растянуты на два года. Он успешно решил все эти задачи, замечательно защитил диплом, и после защиты ко мне подошла Мызина, которая отвечает в ИХБФМ за, как раз, студентов. И говорила, что вот укради у нас хорошего студента. Поступил в аспирантуру и при этом результаты его работы вы видели. При этом я хочу отметить способность Николая уходить в смежные специальности, он радостно ухватился за возможность пройти стажировку трехмесячную в Университете Або в Финляндии по использованию гетерогенных катализаторов в тонкой органической химии. Параллельно, пока проходил там стажировку, прослушал и курс по гетерогенному катализу, что изначально не предполагалось. Когда возникла необходимость проводить скрининг, молекулярное

моделирование, связанное с ферментом, DFT расчеты, Николай овладел всеми методами и программами и научился это делать на вполне приличном уровне. Таким образом, в настоящее время мы имеем, на мой взгляд, вполне сложившегося специалиста не только по органической химии, но и способного уходить в междисциплинарные области, что в настоящее время чрезвычайно важно.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо за очень убедительное представление. Так, теперь у нас Ольга Анатольевна.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Я оглашу заключение организации, в которой выполнялась диссертации – это наш институт, институт органической химии. В этом заключении указано, что диссертация выполнена в лаборатории физиологически активных веществ. Николай Сергеевич работал в этой лаборатории в должности лаборанта и младшего научного сотрудника. Окончил Новосибирский Государственный Университет по специальности химия в 2016г. И обучался и по настоящее время обучается, на тот момент, в очной аспирантуре НГУ. Отзыв рецензента на заключение положительный, в заключении организации отмечают, что в работе существует научная новизна, теоретическая и практическая значимость этой работы, что в ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза. И, собственно, в чем состоит функция заключения организации, она подтверждает, что полученные результаты являются достоверными. Достоверность обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования. Диссертационная работа соответствует специальности «органическая химия», по теме диссертационной работы опубликованы 5 статей в рецензируемых международных изданиях и тезисы 7 докладов на российских и международных конференциях. Далее в заключении указывается, что опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы. В публикациях 1,2,3,5 вклад, внесенный соискателем в выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химических экспериментов и подготовка материалов к публикации является основным, а в работе 4 соискатель выполнил синтез новых соединений. В заключении также отмечается, что Николай Сергеевич являлся и является исполнителем грантов РФФИ и РНФ. Занимался во время обучения в аспирантуре НГУ учебно-методической и педагогической работой, проводил практические занятия по курсу «органическая химия» у студентов второго курса ФЕН НГУ и семинарские занятия по курсу «органическая химия» у студентов второго курса института медицины и психологии им. Зельмана НГУ. Руководил выполнением курсовой работы студентки второго курса ФЕН НГУ, активно участвовал в молодежных конкурсах НИОХ СО РАН,

конференциях и прошел научную стажировку в Университете Або города Турку. В заключении также отмечается, что диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия», и заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии НИОХ СО РАН. Результаты голосования – все «за». Протокол от 17 июня 2020 г подписан председателем семинара Щульц Э.Э., утвержден директором нашего института Багрянской Е.Г. Также я зачитаю отзыв ведущей организации. Ведущей организацией является Санкт-Петербургский Государственный Лесотехнический Университет им. Кирова, в отзыве ведущей организации отмечается, что данная работа обладает актуальностью, поскольку важность развития методов органического синтеза на основе природных терпеноидов и получение таким путем биологически активных веществ не вызывает сомнений. Далее в отзыве ведущей организации описана структура диссертации, отмечается, что в литобзоре подробно рассмотрены вопросы, посвященные синтезу производных тетрагидропиранового ряда, и сделаны обоснованные выводы на основании этого обзора. Отмечаются в этом отзыве научные результаты Николая Сергеевича, отмечается, что присутствует научная новизна безусловно, что имеется практическая значимость работы. Цели и задачи, поставленные в диссертации полностью реализованы, достоверность результатов диссертации и обоснованность сделанных выводов обеспечивается использованием современных химических теоретических представлений и экспериментальных подходов при интерпретации результатов, включая широкое и квалифицированное применение физико-химических методов анализа и данных квантово-химических расчетов. Работа прошла серьезную апробацию, включая статьи в таких высокорейтинговых журналах с высокими импакт-факторами как Molecules, ChemCatChem, Medicinal Chemistry Research. По диссертации можно сделать следующие основные замечания. В результате реакций Принса-Риттера изопулегола с кетонами и нитрилами преимущественно или, в отдельных случаях, исключительно получаются соответствующие 4S-диастереомеры 20 и 21 (схемы 86, 87, табл. 6 на стр. 61-64 диссертации). Хотя, для взаимодействия с альдегидами такой высокой стереоселективности не наблюдается (табл. 5 на стр. 60 диссертации). В тексте диссертации и автореферате автор работы не приводит никаких объяснений такой интригующей высокой стереоселективности! Было бы интересно узнать мнение автора по этому поводу и возможные объяснения этой стереохимии. Автором диссертации, во многих реакциях получены пары диастереомеров. К сожалению, в диссертации отсутствуют пояснения, на основании каких данных определена стереохимическая структура веществ. Как это было сделано: с помощью ЯМР по NOESY корреляциям или

по величинам констант спин-спинового взаимодействия между вицинальными протонами в хроменовой системе? В экспериментальной части диссертации не указано агрегатное состояние полученных веществ. Что они из себя представляют – маслообразные или твердые вещества? В последнем случае, какие у них температуры плавления? Скорее всего, ацетамидные производные должны быть твёрдыми! Сделанные замечания ни в коей мере не умаляют основных достоинств диссертационной работы. В работе содержится решение задачи, существенной для органической химии, а именно, разработаны методы синтеза хиральных азотсодержащих производных на основе реакций изопулегола с альдегидами и кетонами с участием в этих превращениях N-нуклеофилов. Ведущая организация считает, что диссертационная работа Николая Сергеевича Ли-Жуланова безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Николай Сергеевич Ли-Жуланов заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности – органическая химия. Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании кафедры химии института химической переработки биомассы дерева и техносферной безопасности Санкт-Петербургского государственного лесотехнического университета 31 августа 2020 г. Подписано директором института директором института химической переработки биомассы дерева и техносферной безопасности, заведующим кафедрой химии, заведующим кафедрой химии, профессором (ВАК РФ), доктором химических наук по специальности – органическая химия Васильевым Александром Викторовичем. Отзыв утвержден проректором по научной и международной деятельности Санкт-Петербургского государственного лесотехнического университета, доктором биологических наук, профессором Мусолиным. У нас еще есть три отзыва на автореферат, все три отзыва положительны, все три отзыва без замечаний. Я озвучу только, кем они присланы. Первый отзыв Никитиной Лилии Евгеньевны из Казанского Государственного Медицинского Университета, отзыв положительный без замечаний. Следующий отзыв Гришко Виктории Викторовны зав. Лаборатории биологически активных соединений института технической химии Уральского отделения РАН, отзыв положительный без замечаний. А также отзыв Адекенова Сергазы Мынжасаровича, достаточно объемный отзыв. Отзыв без замечаний. Сергазы Мынжасарович является генеральным директором Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия», заслуженным деятеlem Республики Казахстан, лауреатом Государственной премии Республики Казахстан в области науки и техники, академиком НАН РК.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Николай Сергеевич, пожалуйста.

Ли-Жуланов Н.С.:

Хотелось бы поблагодарить ведущую организацию за предоставленный отзыв и всех, кто прислал отзывы на автореферат. По первому замечанию, по поводу стереоселективности образования того или иного диастереомера. Согласно литературным данным, присоединение к 2,4,6-замещенному тетрагидропирианильному катиону происходит преимущественно с псевдо-экваториальной стороны. Такой путь реализуется в случае реакции Принса-Риттера с альдегидами и приводит к смеси продуктов с преобладанием (*4R*)-диастереомера. Однако добавление второго заместителя в положение 2, например, метильной группы, приводит к атаке нуклеофила с псевдо-аксиального положения, с образованием более энергетически выгодного (*4S*) - интермедиата. Возможно, следовало добавить данное объяснение стереохимии в диссертацию.

Второе замечание по поводу установления строения. Соединения с гидроксильной группой в положении C4 различали по сигналам аксиального протона H<sub>a</sub>-1, так для (*4S*)-диастереомеров наблюдается смещение сигнала в область более слабого поля, что объясняется близостью атома кислорода гидроксильной группы, что в свою очередь подтверждается результатами рентгеноструктурного анализа кристаллов соединения (*4S*)-12f. В случае амидных производных мы их различали по сигналам аксиального протона H<sub>a</sub>-4, так для (*4R*)-диастереомеров наблюдается смещение сигнала в область более слабого поля, что объясняется близостью атома кислорода амидной группы, что в свою очередь подтверждается результатами рентгеноструктурного анализа кристаллов соединения (*4R*)-13g.

По этому замечанию. С этим замечанием согласен. Можно было бы привести температуры плавления, там, где это возможно. Большинство полученных продуктов маслообразные и, как верно отмечено, ацетамидные производные в основном были получены в виде белых аморфных порошков.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо, убедил. Так, теперь у нас официальные оппоненты. Пожалуйста, первый оппонент выступает, Андрей Викторович Иванов.

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Уважаемые коллеги, здравствуйте! Во-первых, рад всех видеть, спасибо, что позвали. Я впервые оппонирую в вашем Институте, для меня это честь. Всех рад видеть, особенно в конце такого замечательного 2020 года, и, если вы позволите, у меня, безусловно, есть отзыв. В нем рассмотрены все необходимые пункты по всем высказанным, очень положительные отзывы, но я бы сейчас, с вашего позволения, имею на это право, не зачитывать его дословно, а высказать свое мнение. Я хочу сказать, что с большим

удовлетворением ознакомился с этой диссертацией, она мне очень и очень понравилась. Ну, во-первых, для меня работы в этой области Института и Отдела, безусловно, не новы, я вижу и наблюдаю их давно, знаю насколько это системная работа. Но всегда поражаюсь, насколько эту системную работу удается разбить на вот такие сектора, которые в результате складывают этот целый, красивый, очень вкусный торт. И вот, как раз, поставленная перед Николаем Сергеевичем задача, безусловно, сразу понятна с точки зрения многолетнего наблюдения за Отделом, как это просто вписывается в общую канву Отдела. Но хочется отметить, что работа от этого не становится дробной, потому что понятно, что когда ты занимаешься некой поисковой работой, у тебя есть свои задачи, и часто видишь такую ситуацию, что потом аспирант выходит на защиту, и у него и работа также соткана из каких-то, ну такое лоскутное одеяло. Здесь этого нет. Здесь есть целостная работа, перед которой, когда поставлена задача, задача решается системно с использованием нескольких подходов. Причем, по сути, вся логика выстраивания этого поискового исследования она понятна совершенно. То есть попробовали ввести сразу с хлором, бромом, чтобы заменить, не получилось, в продукте – не получилось, *in situ*. И вот вся вот эта логика настоящего тонкого органического синтеза здесь соблюдается полностью. И как результат и работа читается достаточно целостно. Поэтому, скажу честно, что редко когда бывает, что настолько не к чему прикопаться. Извините меня за молодежный сленг. То есть, действительно, даже вот какие-то проблемы подмечать в виде замечаний становится не просто. Да, у меня тоже возникло ощущение, изначально, что не акцентирует внимание соискатель о том, как он диастереомеры разделял, определял. С другой стороны, я прекрасно понимаю, что октагидрохромены – это точно настолько описанные и известные, что видно из литературного обзора, который тоже очень хорош, и вот видно насколько это известные соединения и понятно, что с помощью ЯМР уже установить, что это за диастереомер не представляет никакой проблемы, что явно было сделано. Это уже рутина на сегодняшний день. Что касается пояснений, я задавал этот вопрос, где-то нет пояснений, почему такой заместитель влияет на стереоселективность, а такой – нет. Но тут есть одна тонкость, я считаю, что нельзя делать замечания, если ты сам не способен ответить на такой вопрос. А я честно скажу, что на тот вопрос, почему здесь есть, а здесь нет, действительно сложно предположить. Электронные эффекты вроде как не объяснишь, стерический фактор, но он такой неоднозначный, потому что там выглядит алкильный заместитель, состоящий из 6 фрагментов, но он тоже в пространстве не торчит как спица, он же тоже вот так вот закрученный. И какой из них еще больше стерические затруднения создает хороший вопрос. Поскольку нет ответа, и я сам его не могу дать, то вроде как странно и до Николая Сергеевича, извините, докапываться с таким

вопросом. Единственное, что я отметил в своем отзыве в качестве такого маленького недостатка – это то, что проведенная работа, это тоже было в моем сегодняшнем вопросе. Явно проведенная работа по оптимизации и подбору условий отражается и в диссертации, и в автореферате в виде текста, конечно, это не классический подход. Мы, все-таки, привыкли видеть удобные и понятные, легко интерпретируемые таблицы, потому что из одного-двух абзацев, в котором написано, что вот тут лучше, тут хуже, увы, воспринимать сложно. Таблица решала бы этот вопрос однозначно. Этого нет, и я думаю, что, конечно, в будущем при оформлении докторской, а я абсолютно уверен, что докторская будет, по стилю написания кандидатской в этом уверен, Николай Сергеевич исправится и будет использовать такие таблицы, потому что они облегчают задачу оппонента и, вообще, читателя такой диссертации. Но это единственное, я скажу, что я не сторонник того, когда оппоненты пишут про опечатки, стилистику работы или там про грамматические ошибки. Это - не задача оппонента, а рецензента. И доделывать то, что не доделал рецензент, это - не дело оппонента, да. Но даже и такое замечание здесь не сделаешь, потому что это очень грамотная, выверенная и красивая работа. У меня о ней крайне положительные впечатления, я категорически призываю весь совет голосовать за эту диссертацию. Мне она очень понравилась и теперь я формально должен зачитать последний пункт своего отзыва, что я с удовольствием сделаю. Итак, заключение, а точнее его последний пункт, звучит следующим образом. На основании проведенного анализа можно констатировать, что представленная диссертация полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и является актуальной, завершенной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, а её автор, Николай Сергеевич Ли-Жуланов, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия. Спасибо вам за внимание и желаю дальнейших успехов.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Вот по поводу диастереомеров, вы сказали, что раскопано там это, с продуктами все понятно и, в следствие этого все понятно какие у него, и ничего не надо делать, да?

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Нет, ни в коем случае. Я не об этом.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

В плане установления.

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Я думаю, что писать, вот смотрите, раз вопрос прозвучал. В свое время, все мы помним, как мы в каждой статье рисовали, для установления структуры, формулу и кросс пики по HMBC, например, обычные 1H и 13C кросс пики, чтобы доказать, что мы установили структуру. Покажите мне, кто сейчас продолжает такое делать. Мне кажется никто. Потому что всем очевидно, что раз Вы написали в экспериментальной части, что HMBC, HSQC вы использовали, то Вы нашли кросс пики. То есть это стало рутиной. С моей точки зрения соотнесение конфигурации по ЯМР при наличии абсолютных конфигураций для подобных соединений, пусть не содержащих азотов в боковой цепи, какая разница, это же не влияет на остов, оно уже наверняка, Николай Сергеевича может сейчас ответить, но я думаю, что он так и делал, да. То есть на основе литературных данных совершенно понятно, какие константы ждешь от того или другого изомера, и они их узнают наверняка, ну как, я не знаю, как я узнаю пиццол, отдельно в ЯМР спектре без всяких проблем. Я именно об этом. Установить надо, они были установлены, потому что, конечно, работа совершенно полностью в ней расписана. Никаких сомнений в том, что данным в работе можно доверять, я думаю, ни у кого здесь нет. Я говорю, что писать об этом отдельный пункт в наше время уже, это рутинна. Мы же не пишем, не обсуждаем отдельно теперь спектр 13C и так далее, потому что это рутинна. И это такая же рутинна, это мое мнение.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

При этом надо учитывать, что это квалификационная работа и человек должен показать умение.

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Давайте, наверное, Николай Сергеевич на это ответит. Но я считаю, что, четко и ответственно заявив о том, какое у него соотношение диастереомеров, он показал свое умение их соотносить. Ваша специализированная секция ученого совета сделала заключение о том, что результаты экспериментальные сомнения не вызывают, а вклад Николая Сергеевича в них, как это правильно написано.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Основной.

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Основной. То есть, если на основании этих двух пунктов у Вас еще возникают какие-то вопросы к квалификации, то ну. Безусловно, они могли быть, у меня нет.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Не возникают. У меня тоже не возникают, но просто ход рассуждений, что умение пользоваться и показать, что он специалист. Нет, у меня сомнений нет, все вопрос снят. Вы меня убедили.

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Хорошо. Спасибо еще раз.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Так, теперь у нас ответы.

Ли-Жуланов Н.С.:

Большое спасибо Андрей Викторович за Ваш положительный отзыв, за то, что смогли здесь присутствовать. И ответ на ваше замечание. С замечанием согласен, можно было бы добавить, помимо текстового описания, таблицу с подбором условий реакции.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Пожалуйста, кто у нас второй оппонент. Максим Сергеевич.

Официальный оппонент к.х.н. Купрюшин М.С.:

Коллеги, здравствуйте! Большое спасибо совету, что позвали меня, читать работу Николая Сергеевича, для меня было большое удовольствие. Я как раз из того института, где, по словам Мызиной С.Д., был украден Николай Сергеевич. И надо сказать, что после большого количества кандидатских химических работ, где может встречаться там, 5 соединений, реакций и того меньше, то видеть такую работу с таким огромным экспериментальным материалом было сплошное удовольствие. На самом деле, давайте немного сухой статистики. Актуальность работы Николая Сергеевича заключается в разработке новых подходов к синтезу хиральных производных биологически активных соединений, обладающих октагидрохроменовым остовом, получаемых из растительных источников в виде оптически чистых изомеров не вызывает сомнений. Диссертация Николая Сергеевича выполнена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения и результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы из 128 источников. Диссертация изложена на 123 страницах, содержит 14 рисунков, 89 схем и 11 таблиц. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты и выводы достаточно полно обоснованы в ходе обсуждения и не вызывают сомнений. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых научных журналах, а именно в 5 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, а также представлены в тезисах 7 докладов на конференциях различного уровня. При знакомстве с работой практически не возникло вопросов по существу работы. Однако, есть ряд уточняющих вопросов и пожеланий. 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. Второе. 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. Третье. 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?

На самом деле, я рецензирую эту работу еще с момента представления в Университете, понятно, что про запятые с орфографическими ошибками я говорить не буду. Скажу, что у меня было больше вопросов, однако, многие из них были отвечены в рамках достаточно большой дискуссионной сессии. Все замечания и вопросы по диссертационной работе носят частный характер и не снижают ее общую оценку. На основании вышеизложенного считаю, что по своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в пунктах. 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. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Николай Сергеевич.

Ли-Жуланов Н.С.:

Спасибо, Максим Сергеевич, за рецензирование и оппонирование моей работы, и за положительный отзыв. По поводу первого замечания, связанного с аминоальдегидами. Да, такую реакцию тоже не стоит исключать. Однако деактивация кислотных центров катализатора, по-видимому, имеет первостепенное значение. По поводу осмоления. Под осмолением мы подразумеваем образование олигомеров и полимеров, это частая проблема для реакций монотерпенов и монотерпеноидов в условиях кислотного катализа. И по поводу фермента Tdp1. Выбор в качестве мишени именно фермента репарации Tdp1 обусловлен в большей степени возможностью наших коллег из Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН проводить исследования, направленные на ингибирование этого фермента. Кроме того, нашими коллегами был проведен виртуальный скрининг некоторых из полученных соединений на связывание с

другим ферментом репарации, 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазой (OGG1), несколько соединений было выбрано в качестве потенциальных ингибиторов, однако они не проявили активность в тестах *in vitro*. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо.

Официальный оппонент к.х.н. Купрюшкин М.С.:

Еще маленький комментарий, знаете просто, когда народ начинает смотреть соединения, особенно с другой стороны, когда они начинают моделировать, используют докинг. Какое соединение должно быть к этому активному центру ингибитором, они на самом деле таких «крокодилов» рисуют, прошу прощения, забывая одну простую вещь, растворимость. Единственное, что хотел спросить: какова растворимость тех соединений, которые планируете использовать в качестве ингибиторов Tdp1 в воде?

Ли-Жуланов Н.С.:

Так, собственно, в воде мы не проверяли растворимость, при исследовании они растворяются в ДМСО.

Официальный оппонент к.х.н. Купрюшкин М.С.:

Но когда они будут препаратами, их, безусловно, необходимо будет растворить в воде.

Ли-Жуланов Н.С.:

Это нужно проверять.

Официальный оппонент к.х.н. Купрюшкин М.С.:

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Перешли вообще этим вопросом к общей дискуссии. Я думаю, что мы можем ее продолжить и должны продолжить. Пожалуйста, кто хотел бы высказаться?

Официальный оппонент д.х.н. Иванов А.В.:

Коллеги, я просто один комментарий в продолжение моего коллеги. Я считаю, что из задач получения азотсодержащий производных, появляется как раз возможность в дальнейшем квартенизовать по этому азоту, что сделает их, безусловно, однозначно растворимыми. Поэтому, я думаю, там можно Николаю Сергеевичу спокойно отвечать, что основной задачей его работы является получение водорастворимых производных.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

По сути, эта логика и следует, продолжение такое имеет. Так, еще, пожалуйста, кто хотел бы высказаться? Потому что лес рук я не вижу, понятно, что настолько убедительно мы уже все обсудили, и Андрей Викторович по сути дела и подвел итог этому. Я думаю, что уже никаких сомнений нет, диссертация действительно по всем параметрам хорошая, и

сама диссертация, и ответы на вопросы. Не очень живя дискуссия пока, но, тем не менее, все, что нужно для того, чтобы диссертацию нам принять и представить как защищённую есть. Диссертант, безусловно, заслуживает эту ученую степень, в этом сомнений нет. Так что, я думаю, здесь мы имеем все основания голосовать за присуждение. Теперь заключительное слово.

Ли-Жуланов Н.С.:

Хотелось поблагодарить моего научного руководителя Константина Петровича за постановку задачи исследования и помочь в исследованиях и решении данных задач. Также хотелось поблагодарить весь коллектив Лаборатории физиологически активных веществ под руководством Салахутдинова Н.Ф. за всестороннюю поддержку и неоценимые советы. Кроме того, хотелось бы выразить благодарность сотрудникам центра спектральных исследований за запись спектров и помочь в их расшифровке. Сотрудникам лаборатории фармакологических исследований за изучение анальгетических свойств полученных соединений. Поблагодарить сотрудников Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН за изучение ингибирующей активности полученных соединений в отношении Tdp1. Также хотелось бы поблагодарить профессора Мурзина Д.Ю. за полученную возможность провести каталитические исследования. Спасибо!

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Ну, все, предлагается такая счетная комиссия, поскольку мы сейчас переходим к голосованию. Третьяков, Колтунов, Малыхин. Я надеюсь, что никаких возражений нет. «За», «против», кто воздержался. Единогласно. Спасибо, комиссия может приступить к выдаче бюллетеней.

д.х.н. Третьяков Е.В.:

Уважаемые коллеги, позвольте огласить результаты работы счетной комиссии по диссертации Ли-Жуланова Николая Сергеевича. Состав счетной комиссии, председатель Третьяков, члены комиссии – Колтунов, Малыхин. Присутствовало на заседании 16 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 14, раздано бюллетеней 16, осталось не разданными 5. Результаты голосования по присуждению ученой степени кандидата химических наук Ли-Жуланову Николаю Сергеевичу, «за» – 16, «против» – нет, недействительных бюллетеней – нет. Подписи присутствуют.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Прошу голосовать за утверждение, кто «за», кто «против», воздержался? Единогласно. Теперь примем заключение.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Проект заключения рассыпался, если у кого-нибудь какие-то вопросы по этому заключению, замечания? Нет. В заключении указаны все необходимые пункты, перечисляются.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Научились писать уже заключения.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Я, надеюсь, да. Но единственное отличное, от того, что не прозвучало еще сегодня. В заключении объясняется выбор официальных оппонентов и ведущей организации. Отмечено, что оппоненты – специалисты в области синтетической органической химии и химии природных соединений. В ведущей организации проводятся исследования по разработке новых стратегических методов синтеза органических соединений на основе компонентов древесины и продуктов их деструкции. А так, все основные, упоминаемые сегодня пункты перечислены в этом проекте. Предлагаю проголосовать.

*Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:*

Кто «за»? «Против», воздержался? Единогласно, спасибо. Поздравляем.

Председатель диссертационного совета  
д.х.н., профессор

Григорьев И.А.

Ученый секретарь диссертационного совета  
д.х.н.

Лузина О.А.

