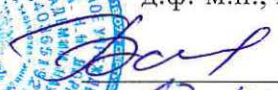


Утверждаю

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
д.ф.-м.н., профессор



 Е.Г. Багрянская
«17» июня 2020 г.

Заключение

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

Диссертация Ли-Жуланова Николая Сергеевича на тему «Синтез хиральных азотсодержащих октагидрохроменов – перспективных биологически активных веществ» на соискание ученой степени кандидата химических наук выполнена в Лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Ли-Жуланов Н.С. работал в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук в Лаборатории физиологически активных веществ в должности лаборанта и младшего научного сотрудника.

Тема диссертационной работы Ли-Жуланова Н.С. утверждена 11 июня 2020 г. на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол №8 от 11 июня 2020 г.).

В 2016 году окончил Новосибирский Государственный Университет по специальности «Химия», с августа 2016 по настоящее время обучается в очной аспирантуре НГУ (приказ о зачислении №485-2 от 18.08.2016).

Удостоверения о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2020 г. федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Научный руководитель – д.х.н., профессор РАН, Волчо Константин Петрович, занимает должность главного научного сотрудника лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН.

Отзыв рецензента к.х.н., научного сотрудника лаборатории химии нуклеиновых кислот ФГБУН Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН Купрюшкина Максима Сергеевича - положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Диссертационная работа Ли-Жуланова Н.С. посвящена синтезу оптически активных азотсодержащих производных октагидро-2*H*-хромена – потенциальных биологически активных веществ на основе монотерпеноида (-)-изопулегола. Выполнено систематическое изучение реакции Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, гетероароматическими альдегидами и нитрилами различной природы, приводящей к образованию амидных производных октагидрохромена по положению С4.

Предложена и осуществлена схема синтеза азотсодержащих октагидрохроменов с помощью реакции Принса-Риттера на гетерогенных катализаторах. По результатам исследования каталитической активности различных гетерогенных катализаторов в циклизации Принса и реакции Принса-Риттера, найден эффективный катализатор - сульфатированная монтмориллонитовая глина K10-CSA.

Актуальность темы. 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 синтонами для получения различных хиральных соединений. Важной группой природных соединений являются монотерпеноиды *пара*-ментанового ряда. В последнее время активно изучается реакция Принса между монотерпеноидом (-)-изопулеголом и разнообразными альдегидами и кетонами с использованием различных кислотных катализаторов. Получаемые в этой реакции соединения с октагидрохроменовым остовом проявляют важную биологическую активность, поэтому представляет значительный интерес направленная модификация путем введения в указанный гетероциклический остов азотсодержащих заместителей. В тоже время, систематические исследования, направленные на разработку подходов к синтезу азотсодержащих производных октагидрохромена, до настоящей работы не проводились. Поэтому разработка подходов к синтезу хиральных азотсодержащих

производных октагидрохромена на основе монотерпеноида (-)-изопулегола для последующего изучения их биологической активности представляется актуальной.

Научная новизна. В результате выполнения работы разработан подход к получению азотсодержащих производных октагидрохромена, заключающийся во взаимодействии (-)-изопулегола с рядом гетероароматических альдегидов, содержащих лабильные функциональные группы, способные к дальнейшим модификациям. Получена химическая библиотека не описанных оптически активных производные октагидрохромена с амидными и аминными заместителями.

Изучена tandemная реакция Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, гетероароматическими альдегидами и нитрилами различной природы. Синтезированы оптически активные производные октагидрохромена, содержащие различные амидные структурные фрагменты по положению C4 октагидрохроменового остова.

Найдены перспективные гетерогенные катализаторы tandemной реакции Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, бензальдегидом и ацетонитрилом. Наиболее эффективным катализатором оказалась модифицированная сульфогруппами глина.

Изучены катализируемые трифторметансульфокислотой реакции (-)-изопулегола с алифатическими и ароматическими кетонами в присутствии ацетонитрила. В результате синтезирована химическая библиотека оптически активных ацетамидов октагидрохроменового ряда по положению C4.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявленные закономерности реакций открывают новые возможности синтеза оптически активных азотсодержащих производных октагидрохромена.

Широкое варьирование субстратов и реагентов привело к созданию ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности. По результатам проведенного сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН тестирования анальгетической активности амидных производных октагидрохромена выявлены новые анальгетические агенты. Сотрудниками Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН показана ингибирующая активность амидных производных октагидрохромена в отношении фермента репарации ДНК Tdp1 и найдены перспективные ингибирующие агенты.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, в частности, реакции циклизации, восстановления, нуклеофильного замещения. Разделение реакционных смесей, выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы

установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА, ГЖХ-МС, поляриметрия.

Степень достоверности. Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования структур получаемых соединений. Строение всех впервые синтезированных веществ доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Методом РСА подтверждена молекулярная структура для 3 новых соединений.

Диссертационная работа соответствует специальности «02.00.03 - Органическая химия».

Результаты могут быть использованы в научно-исследовательской практике НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других научных организаций (Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН), Институте химии Уфимского НЦ РАН (г. Уфа), Институте нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа),.

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 5 статей в рецензируемых международных изданиях и тезисы 7 докладов на российских и международных конференциях.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Li-Zhulanov, N.S., Zakharenko, A.L., Chepanova, A.A., Patel, Ji., Zafar, A., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Reynisson, J., Leung, I.K.H., Lavrik, O.I. A Novel Class of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors That Contains the Octahydro-2H-chromen-4-ol Scaffold // *Molecules*. – 2018. – V. 23. – N 10. – P. 2468.
2. Chepanova, A.A., Li-Zhulanov, N.S., Sukhikh, A.S., Zafar, A., Reynisson, J., Zakharenko, A.L., Zakharova, O.D., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Effective Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Based on Monoterpenoids as Potential Agents for Antitumor Therapy // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 45. – N 6. – P. 647-655.
3. Li-Zhulanov, N.S., Il'ina, I.V., Chicca, A., Schenker, P., Patrusheva, O.S., Nazimova, E.V., Korchagina, D.V., Krasavin, M., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Effect of chiral polyhydrochromenes on cannabinoid system // *Med. Chem. Res.* – 2019. – V. 28. – N 4. – P. 450-464.
4. Li-Zhulanov, N., Maki-Arvela, P., Laluc, M., Peixoto, A.F., Kholkina, E., Sandberg, T., Aho, A., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Freire, C., Sidorenko, A.Yu., Murzin, D.Yu. Prins

cyclization of (-)-isopulegol with benzaldehyde for production of chromenols over organosulfonic clays // Mol. Cat. – 2019. – V. 478. – P. 110569.

5. Sidorenko, A., Li-Zhulanov, N., Mäki-Arvela, P., Sandberg, T., Kravtsova, A., Peixoto, A., Freire, C., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Agabekov, V., Murzin, D. Stereoselectivity inversion by water addition in the -SO₃H catalyzed tandem Prins-Ritter reaction for synthesis of 4-amidotetrahydropyran derivatives // ChemCatChem. – 2020. – V. 12. – N 9. – P. 2605- 2609.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

6. Ли-Жуланов Н.С., Волчо К.П., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф. Синтез замещенных октагидрохроменов, перспективных ингибиторов тирозил-ДНК фосфодиэстеразы I. Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии», 5-9 июня 2017 г., Новосибирск, стр. 93.
7. Li-Zhulanov N.S., Volcho K.P., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F. Synthesis of chiral octahydrochromens containing an amine nitrogen atom. Dombay organic conference cluster DOCC-2016, 29th May - 4th June, 2016, Dombay, Russia, Abstr. book, P 202.
8. Li-Zhulanov N.S., Volcho K.P., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F. Synthesis of substituted octahydrochromenes, promising inhibitors of tyrosyl-DNA phosphodiesterase I. 26th ISHC Congress. Regensburg, Germany (September 3 - 8, 2017), Abstr. book, p. 143.
9. Li-Zhulanov N.S., Volcho K.P., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F. Synthesis of 4-acetamido-octahydrochromene derivatives based on (-)-isopulegol via Prins-Ritter tandem reaction. 27th ISHC Congress. Kyoto, Japan (September 1 - 6, 2019), Abstr. book, p. 210.
10. Li-Zhulanov N., Zakharenko A.L., Korchagina D.V., Volcho K.P., Lavrik O.I., Salakhutdinov N.F. Synthesis of promising tyrosyl-DNA phosphodiesterase I (TDP1) inhibitors based on (-)- isopulegol via Prins-Ritter reaction. XXII International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS). Florence, Italy (September 16-21, 2018), Abstr. Book, p. 277.
11. Ли-Жуланов Н., Волчо К., Корчагина Д., Салахутдинов Н. Синтез хиральных октагидро-2*H*-хроменов - перспективных ингибиторов тирозил-ДНК фосфодиэстеразы I. Молодёжная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии", 09-16 Марта, 2018, Шерегеш, Кемеровская обл. Сборник тезисов, стр. 65.
12. Ли-Жуланов Н.С., Волчо К.П., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф. Синтез хиральных октагидрохроменов, содержащих аминный атом азота. Кластер конференций по органической химии "ОргХим-2016", Санкт-Петербург (пос.

Репино), 27 июня-01 июля 2016, конференция «Медицинская и биоорганическая химия», сборник тезисов, Стр. 603.

Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы. В публикациях 1,2,4,5,6-12 вклад, внесенный соискателем в выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации, является основным. В работе 4 соискатель выполнил синтез новых соединений.

Во время выполнения работы Ли-Жуланов Н.С. проявил себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. Ли-Жуланов Н.С. являлся и является исполнителем грантов РФФИ и РНФ. В период обучения в аспирантуре НГУ Ли-Жуланов Н.С. занимался учебно-методической и педагогической работой, проводил практические занятия по курсу «органическая химия» у студентов 2-го курса ФЕН НГУ и семинарские занятия по курсу «органическая химия» у студентов 2-го курса Института медицины и психологии В. Зельмана НГУ, руководил выполнением курсовой работы студента 2-го курса ФЕН НГУ. Он активно участвовал в Молодежных конкурсах НИОХ СО РАН, конференциях, прошел научную стажировку в Университете Або, г. Турку, Финляндия под руководством проф. Мурзина Д.Ю. в рамках работы по изучению реакции Принса-Риттера на гетерогенных катализаторах при поддержке образовательного фонда Финляндии (EDUFI).

Диссертация «Синтез хиральных азотсодержащих октагидрохроменов – перспективных биологически активных веществ» Ли-Жуланова Н.С. рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заключение принято на заседании семинара отдела медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Присутствовало на заседании 39 чел., в том числе 20 кандидатов наук и 9 докторов наук. Результаты голосования: «за» - 39 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 2 от 17.06.2020 года.

Председатель семинара,
Зав. Лаборатории медицинской химии
НИОХ СО РАН
д.х.н., профессор



Шульц Э.Э.

Секретарь семинара,
к.х.н.
17.06.2020 г.



Волкова А.Н.