



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной
и международной деятельности
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный лесотехнический
университет имени С. М. Кирова»

д.б.н., проф. Д.Л. Мусолин
«31» августа 2020 г.

ОТЗЫВ ведущей организации

на диссертацию Николая Сергеевича Ли-Жуланова 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

Синтез на основе соединений, получаемых из возобновляемых растительных ресурсов, исторически является одним из магистральных направлений в органической химии. В этой области работали многие выдающиеся учёные, включая лауреатов Нобелевской премии, среди последних особенно следует выделить исследования Отто Валлаха, Леопольда Ружички, Пауля Каррера и Роберта Вудворда. В настоящее время это направление органического синтеза активно развивается во многих научных центрах мира.

Актуальность данного диссертационного исследования обусловлена важностью развития методов органического синтеза на основе природных терпеноидов и получения таким путём новых биологически активных веществ.

Диссертация посвящена разработке методов синтеза азотсодержащих хиральных соединений на основе превращений монотерпеноида изопулегола. Центральным процессом в данной работе явилась реакция Принса между изопулеголом и карбонильными соединениями, приводящая к октагидро-2*H*-хроменовой структуре. Модификация последней азотсодержащими субстратами позволила синтезировать новые серии разнообразных хиральных азотистых веществ, многие из которых проявили специфические виды биологической активности.

В *литературном обзоре* подробно рассмотрены вопросы, посвящённые синтезу производных тетрагидропиранового ряда путем взаимодействия альдегидов с гомоаллиловыми спиртами при участии O-, C-, N-, S-, Hal-центрированных нуклеофилов. Это синтетические методы, базирующиеся на классической реакции Принса и родственных превращениях. Автором диссертации скрупулёзно проанализированы условия проведения таких реакций, влияние строения исходных

субстратов на выход целевых продуктов реакций и их стереохимическое строение, определены синтетические возможности и ограничения реакций. В результате аналитического обзора литературы Н.С. Ли-Жулановым сделан обоснованный вывод о том, что реакция Принса – это эффективный синтетический инструмент для построения тетрагидропиранового фрагмента. Кроме этого, в литературе не имеется достаточного количества примеров вовлечения в реакцию N-нуклеофилов в варианте тандемного процесса Принса-Риттера. В связи с этим автор диссертации выбрал в качестве ключевой реакции своего диссертационного исследования взаимодействие изопулегола с карбонильными соединениями для генерирования октагидрохроменового остова с его последующей модификацией азотсодержащими заместителями.

В результате проведенной работы Н.С. Ли-Жулановым были достигнуты следующие научные результаты. На основе кислотно-катализируемого взаимодействия 5-гидрокси(или 5-бром/хлор)метилфурфуrolа и 5-нитротиофен-2-карбальдегида с изопулеголом синтезированы соответствующие фурил- и тиенил-замещенные октагидрохромены. Последние были трансформированы в разнообразные азотсодержащие вещества путем модификации заместителей в гетероциклическом фрагменте. Автором диссертации успешно реализована тандемная реакция Принса-Риттера при взаимодействии изопулегола с карбонильными производными и нитрилами. Это дало доступ к целому семейству октагидрохроменов, содержащих фармакофорную ацетамидную группировку. Следует особо отметить что Н.С. Ли-Жуланову во многих случаях удалось разделить хроматографически смеси диастереомерных продуктов реакций, выделить и охарактеризовать отдельные диастереомеры в индивидуальном виде!

Проведенные исследования некоторых видов биологической активности полученных веществ показали, что многие ацетамидные производные обладают анальгетическим действием и ингибируют фермент репарации ДНК Tdp1.

Все синтезированные вещества выделены в индивидуальном виде или в виде смесей диастереомеров и охарактеризованы с помощью комплекса физико-химических спектральных методов, что подробно представлено в экспериментальной части диссертации.

Суммируя все вышеизложенное можно сделать следующее заключение.

Научная новизна диссертации заключается в разработке методов стереоселективного синтеза азотсодержащих соединений октагидрохроменового ряда на основе реакций Принса и Принса-Риттера изопулегола с карбонильными соединениями с последующим взаимодействием с N-нуклеофильными реагентами.

Практическая значимость работы состоит в получении серии азотистых (ацетамидных) производных хроменого ряда, обладающих некоторыми видами биологической активности.

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 инструментальных физико-химических методов анализа и данных квантово-химических расчетов.

Работа прошла серьезную *апробацию*, ее результаты доложены на 7 конференциях и представлены в 5 публикациях, включая статьи в таких высоко рейтинговых журналах с высокими импакт-факторами как *Molecules*, *ChemCatChem*, *Medicinal Chemistry Research*

По диссертации можно сделать следующие *основные замечания*.

1. В результате реакций Принса-Риттера изопулегола с кетонами и нитрилами преимущественно или, в отдельных случаях, исключительно получают 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.

2. 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 хроеновой системе?

3. 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. Автором выполнено актуальное, важное и объемное научное исследование в области органического синтеза на основе монотерпеноида изопулегола и получены новые хиральные азотсодержащие биологически активные вещества.

С результатами работы *следует ознакомить* ведущие научные центры, занимающиеся вопросами химии природных соединений: институт химии Коми НЦ УрО РАН, химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, химический факультет Санкт-Петербургского государственного университета, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет).

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 по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне *безусловно удовлетворяет* требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а её автор – Николай Сергеевич Ли-Жуланов *заслуживает присуждения* ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – 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., протокол № 1.

Директор института химической переработки биомассы дерева и техносферной безопасности, заведующий кафедрой химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С. М. Кирова» (СПбГЛТУ), заведующий кафедрой химии, профессор (ВАК РФ), доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия



Васильев Александр Викторович

Контактная информация:

ФИО: Васильев Александр Викторович

Почтовый адрес: 194021, Санкт-Петербург, Институтский пер., д. 5

Телефон: +7(812) 6709352; +79052545309

e-mail: aleksvasil@mail.ru