

«УТВЕРЖДАЮ»

Врио Председателя Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор химических наук, профессор



А.Г. Мустафин

20 19 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

Диссертация «Продукты окислительных превращений природных терпеноидов: получение и применение в направленном синтезе» выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), в лаборатории биорегуляторов насекомых.

В период подготовки диссертации Кравченко Алексей Александрович обучался в очной аспирантуре по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия (30.08.2013 – 29.08.2017) Уфимского Института химии Российской академии наук. С мая 2017 г. по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории синтеза функциональных полимеров УФИХ УФИЦ РАН.

Кравченко Алексей Александрович в 2013 г. окончил Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет» по направлению «Химическое материаловедение». Присуждена квалификация «Химик» по специальности «Химия», специализация «Химическое материаловедение».

Справка об обучении № 216/652.3, содержащая данные о сдаче кандидатских экзаменов по следующим дисциплинам: Органическая химия («хорошо», 23 мая 2017 г.), иностранный (английский) язык («хорошо», 08 июля 2015 г.), выдана 20.11.2019 г. Федеральным государственным бюджетным научным

учреждением Уфимским федеральным исследовательским центром Российской академии наук. **Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов № 217/652.3 от 20.11.2019 г.**, выданное Федеральным государственным бюджетным научным учреждением Уфимским федеральным исследовательским центром Российской академии наук, содержит сведения о сдаче кандидатского экзамена по истории и философии науки (химические науки) («отлично», 23 мая 2014 г.).

Научный руководитель – Выдрина Валентина Афанасиевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Кравченко А.А. является самостоятельной законченной научно-исследовательской работой и отвечает критериям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Личное участие соискателя в получении результатов

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении синтетических экспериментов, разработке методик синтеза новых соединений, подготовке полученных соединений к физико-химическим методам анализа и интерпретации полученных результатов; формулировке основных научных выводов; представлении результатов работы на конференциях; подготовке материалов к публикации в научных журналах.

Достоверность полученных результатов

Достоверность представленных результатов диссертационного исследования обеспечена высоким методическим уровнем проведения работы и основана на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с применением современного испытательного и аналитического оборудования, и статистической обработке полученных результатов. Все результаты в диссертационной работе получены с использованием современных физико-химических методов исследования на сертифицированном оборудовании. с применением современных методов идентификации: 1D и 2D спектроскопии ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрии ХИАД и ESI-распыления, ИК-спектроскопии и др. Основные результаты исследований прошли апробацию на российских и международных конференциях и опубликованы в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Научная новизна полученных результатов

Разработан эффективный одnoreакторный синтез 3 β -гидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты и соответствующего диенового диола, основанный на последовательной обработке избытком диизобутилалюминийгидрида (CH₂Cl₂, -700С) и водой ГЛК и её метилового эфира, соответственно. Показано, что формирование сопряженной диеновой системы наблюдается также при обработке 2-оксепанового производного по кольцу А метилового эфира ГЛК, однако оно в данном случае сопровождается образованием изобутилового ацеталя 2-оксепанола. Впервые установлено, что процесс гидроборирования-окисления вышеназванных 1,3-циклодиеновых кислоты и диола из ГЛК комплексом ВНЗ•ТГФ протекает как моногидроборирование предпочтительно по 9(11) двойной связи. Впервые изучен процесс гидроборирования-окисления комплексом ВНЗ•ТГФ метилового эфира абиетиновой кислоты и показано, что реакция гидроборирования протекает преимущественно со стерически незагруженной β -стороны, впервые выделены и идентифицированы ранее неизвестные аллильный, гомоаллильный спирты и диол – продукты моногидроборирования по 7(8) и 13(14)-связям без их смещения и дигидроборирования, соответственно. Впервые показано, что озонлиз метилового эфира абиетиновой кислоты в метаноле в присутствии пиридина происходит с разрывом 13(14)-связи, приводя к соответствующему эпоксикетоальдегиду (метил (1aR,3R,6aS,7aS)-7a-формил-3,6a-диметил-7-(4-метил-3-оксопентил)-декагидронафто[2,3-b]оксиран-3-карбоксилат). Впервые получены 3 оптически активных макрогетероцикла, содержащих по два сложноэфирных фрагмента адипиновой кислоты и дигидразидный остаток фармакофорной (1R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты с использованием гидроксикетонов – продуктов озонлитического расщепления природных монотерпенов (Δ^3 -карен, (+)- α -пинен и 3-р-ментен) и последующего хемоселективного восстановления триацетоксиборгидридом натрия. Найдены условия селективного образования оптически чистых моно-, ди-, три-, тетра- и пенталактонов 3R,7-диметил-6S-гидроксиоктановой кислоты – продукта последовательного окисления l-ментола. Исходя из l-ментола (через стадию (-)-ментолактона) осуществлен новый эффективный стереоселективный синтез оптически активного (+)-капарратриена с известной противораковой активностью с использованием на ключевой стадии олефинирования по Виттигу тиглинового альдегида с цитронеллилфосфораном.

Практическая значимость и ценность результатов

Используя синтетический потенциал доступных природных метаболитов класса изопреноидов (l-ментола, Δ^3 -карена, (+)- α -пинена, абиетиновой и глицирретовой кислот) в процессах озонлиза-восстановления, гидридного

восстановления сопряженных енонов и последующей дегидратации, гидроборирования-окисления 1,3-диенов, [1+1]-конденсации α,ω -дикетонов с дигидразидами дикарбоновых кислот и внутри- и межмолекулярной лактонизации рицинолевой кислоты и 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты, реакциях Байера-Виллигера и олефинирования по Виттигу разработан целый ряд синтезов соединения с известной фармакологической активностью ((+)-капарратриен) и потенциально полезных веществ, в том числе макрогетероциклов.

Исходя из природного *l*-ментола выполнен новый эффективный синтез оптически чистого аналога природного (+)-капарратриена с известной противораковой активностью в виде смеси (4:1) 2*E*,4*E*- и 2*E*,4*Z*-стереоизомеров.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.

По материалам диссертации автором опубликовано 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них 6 статей, включенных в базы данных Scopus и Web of Science, тезисы 7 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

Список статей:

1. Выдрина, В.А. Эффективный синтез 3 β -гидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты / В.А. Выдрина, А.А. Кравченко, К.С. Денисова, М.П. Яковлева, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2016. – № 5.-С. 821.
2. Выдрина, В.А. Стереоселективный синтез антилейкемического сесквитерпена (+)-капарратриена из *l*-ментола и тиглинового альдегида / В.А. Выдрина, А.А. Кравченко, М.П. Яковлева, Н.М. Ишмуратова, Г.Ю. Ишмуратов / Химия природных соединений. – 2018. – № 3.-С. 391-393.
3. Выдрина, В.А. Гидроборирование-окисление метилового эфира абиетиновой кислоты / В.А. Выдрина, А.А. Кравченко, М.П. Яковлева, Р.Р. Муслухов, А.Г. Толстикова, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2018. – № 3.-С. 405-407.
4. Яковлева, М.П. Цикломакролактонизация 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты / М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, К.С. Денисова, А.А. Кравченко, Е.М. Вырыпаев, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2018. – № 4.-С. 579-582.
5. Яковлева, М.П. Макролактонизация 12*R*-гидроксиоктадец-9*Z*-еновой кислоты / М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалеева, В.А. Выдрина, А.А. Кравченко, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2018. – № 6.-С. 977-979.
6. Мясоедова, Ю.В. Озонолитические трансформации (S)-(-)-лимонена и абиетиновой кислоты в присутствии пиридина / Ю.В. Мясоедова, Л.Р.

Гарифуллина, Э.Р. Нуриева, А.А. Кравченко, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2019. – № 3.-С. 406-408.

7. Мингалеева, Г.Р. Синтез оптически активных макрогетероциклов, содержащих фрагмент гидразида (1R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты, из Δ^3 -карена, (+)- α -пинена и *l*-ментола / Г.Р. Мингалеева, А.А. Кравченко // Бутлеровские сообщения. – 2018. – Т. 56. – №10. – С. 52-57.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Кравченко А.А. соответствует паспорту научной специальности 02.00.03 – Органическая химия, а именно пунктам: 1. Выделение и очистка новых соединений, 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Диссертация «Продукты окислительных превращений природных терпеноидов: получение и применение в направленном синтезе» Кравченко Алексея Александровича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 43 человека. Результаты голосования: «за» – 43 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 8 от 25 ноября 2019 г.

Председатель объединенного
семинара УФИХ РАН,
д.х.н.



Сафиуллин Р.Л.

Секретарь объединенного
семинара УФИХ РАН,
к.х.н., доцент



Кузьмина Е. В.