

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Кравченко Алексея Александровича «Продукты окислительных превращений природных терпеноидов: получение и применение в направленном синтезе», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

1. Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность данного исследования определяется не только полезностью целевых соединений (полупродуктов для органического синтеза, к тому же очень часто проявляющих ту или иную биологическую активность), но и тем, что решение поставленных в диссертации задач по исследованию новых превращений природных терпеноидов и их производных в направлении к известным и потенциально биологически, в том числе фармакологически активным низкомолекулярным биорегуляторам вносит значительный вклад в развитие этого плодотворного и мощного направления в химии природных соединений и органической химии в целом.

Рецензируемая работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН по темам «Направленный синтез полных синтетических аналогов эндо- и экзо-гормонов насекомых» (регистрационный № 0120.0500678) и «Дизайн и направленный синтез органических молекул с заданными свойствами» (регистрационный №0120.0801447) [проект «Хемо-, регио- и стереоселективные трансформации производных монотерпенов, моносахаридов и липидов в направленном синтезе»].

С уверенностью можно констатировать, что диссертационная работа Кравченко Алексея Александровича, направленная на изучение новых превращений природных терпеноидов и их производных в процессах озонолиза-восстановления, восстановления-дегидратации, гидроборирования-окисления, макроциклизации, окисления по Байеру-Виллигеру, олефинирования по Виттигу и других, является актуальным исследованием и открывает перспективы получения известных и потенциально биологически активных низкомолекулярных биорегуляторов.

2. Основные результаты диссертационной работы, имеющие научную новизну, теоретическую и практическую значимость

Новизна представленной работы заключается в следующем:

- автором выполнено исследование по получению продуктов окислительных превращений терпеноидов (Δ^3 -карена, (+)- α -пинена, *l*-

ментола, абиетиновой и глицирретовой кислот) и применение их в направленном органическом синтезе;

- разработан эффективный однореакторный синтез 3β -гидрокси- 18β H-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты и соответствующего диенового диола;

- показано, что формирование сопряженной диеновой системы наблюдается также при обработке 2-оксепанового производного по кольцу А метилового эфира глицирретовой кислоты;

- впервые установлено, что процесс гидроборирования-окисления вышеназванных 1,3-циклодиеновых кислоты и диола из глицирретовой кислоты комплексом $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$ протекает как моногидроборирование предпочтительно по 9(11) двойной связи;

- впервые изучен процесс гидроборирования-окисления комплексом $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$ метилового эфира абиетиновой кислоты;

- впервые выделены и идентифицированы ранее неизвестные аллильный, гомоаллильный спирты и диол – продукты моногидроборирования по 7(8) и 13(14)-связям;

- впервые показано, что озонлиз метилового эфира абиетиновой кислоты в метаноле в присутствии пиридина происходит с разрывом 13(14)-связи, приводя к соответствующему эпоксикетоальдегиду;

- впервые получены 3 оптически активных макрогетероцикла с использованием гидроксикетонов – продуктов озонолитического расщепления природных монотерпенов (Δ^3 -карен, (+)- α -пинен и 3-*p*-ментен) и последующего хемоселективного восстановления триацетоксиборгидридом натрия;

- найдены условия селективного образования оптически чистых моно-, ди-, три-, тетра- и пенталактонов 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты;

- осуществлен новый эффективный стереоселективный синтез оптически активного (+)-капarrатриена с использованием на ключевой стадии олефинирования по Виттигу тиглинового альдегида с цитронеллилфосфораном.

Теоретическая значимость

На основе доступных природных метаболитов класса терпеноидов (*l*-ментола, Δ^3 -карена, (+)- α -пинена, абиетиновой и глицирретовой кислот) разработан целый ряд синтезов соединения с известной фармакологической активностью ((+)-капarrатриен) и потенциально полезных веществ, в том числе макрогетероциклов в процессах озонолита-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.

Практическая значимость работы. Разработан целый ряд синтезов соединения с известной фармакологической активностью [(+)-капarrатриен] и потенциально полезных веществ, в том числе макрогетероциклов с использованием синтетического потенциала доступных природных метаболитов класса терпеноидов (*l*-ментола, Δ^3 -карена, (+)- α -пинена, абиетиновой и глицирретовой кислот).

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

Эти и другие результаты работы являются новыми и их достоверность не вызывает сомнений. Диссертационная работа Кравченко А.А. представляет научный и практический интерес.

Полученные результаты рекомендуется использовать в научно-исследовательских учреждениях и вузах Российской Федерации: МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва), ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), ИФАВ РАН (Черноголовка), ИТХ ПФИЦ УрО РАН (Пермь), Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), ИНК УФИЦ РАН (Уфа), УфИХ УФИЦ РАН (Уфа), ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск), ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КНЦ РАН (Казань).

3. Соответствие диссертационной работы заявляемой специальности

Диссертационная работа А.А. Кравченко заявляемой специальности «02.00.03 – Органическая химия» соответствует. В ходе выполнения работы соискатель изучил процессы гидроборирования-окисления терпеноидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов, разработал методы и синтезировал целый ряд соединений, в том числе ранее не описанных, что отвечает пункту 1 «Выделение и очистка новых соединений» Паспорта специальности «02.00.03 – Органическая химия».

4. Общая оценка содержания диссертационной работы, степени ее завершенности и качества оформления

Диссертационная работа изложена на 148 страницах машинописного текста, содержит 5 рисунков, 117 схем, 3 таблицы и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 188 наименований, из которых 46 зарубежные и 16 – за последние 5 лет.

В литературном обзоре (объемом 55 стр.) подробно рассмотрены методы гидроборирования-окисления терпеноидов в направленной синтезе низкомолекулярных биорегуляторов и их производных. Однако синтетический потенциал продуктов реакций озонлиза терпенов и окисления по Байеру-Виллигеру терпеновых циклогексанонов в химии низкомолекулярных биорегуляторов далеко не исчерпан, что определяет необходимость проведения представленного исследования.

Во второй главе обсуждаются собственные результаты экспериментальных исследований, представленных в удобной для восприятия форме. Обсуждение работы разделено на 5 пунктов: 1) превращения производных глицирретовой кислоты; 2) окислительные превращения абиетиновой кислоты и её метилового эфира; 3) Синтез оптически активных макрогетероциклов; 4) макролактонизация 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой и рицинолевой кислот; 5) стереоселективный синтез (+)- капарратриена.

В третьей главе изложены методы получения исходных соединений, проведения реакций и анализа, выделения, очистки и идентификации продуктов реакций, также приведены их спектральные характеристики. Экспериментальная часть демонстрирует методы, предпринятые для выполнения поставленной цели. Все результаты представлены в удобной для восприятия форме. Постановка эксперимента и трактовка полученных данных подтверждают высокую научную эрудицию диссертанта. О высоком профессионализме автора как в экспериментальном, так и в теоретическом плане свидетельствуют также данные не только о целевых, но и побочных продуктах реакций и объяснение возможных путей их образования.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы экспериментальным материалом и подтверждены современными физико-химическими методами исследований (ИК-спектроскопии, спектрометрии ЯМР ^1H и ^{13}C , хроматомасс-спектрометрии, ГЖХ, ВЭЖХ, тонкослойной хроматографии и других), корректно обсуждены

с позиции современной органической химии и полностью отражают суть проделанной работы.

В целом, содержание диссертации соответствует цели работы. Она представляется как **завершенное научное исследование**, аккуратно оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

5. Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, в том числе 7 – из списков международного цитирования Web of Science и Scopus, а также тезисы 8 докладов на международных и всероссийских конференциях.

Автореферат выдержан по форме и объёму, оформлен в соответствии с требованиями по оформлению авторефератов и отражает основные положения диссертационной работы.

6. Вопросы и замечания по диссертационной работе и ее автореферату

Принципиальных вопросов и замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы и ее автореферата нет, а имеющиеся сводятся к следующему:

1. На стр. 68 диссертации констатируется, что гидридное восстановление семичленного лактона **2** приводит к образованию смеси продуктов **4** и **5** с выходами 20 и 45 %. Что составляет оставшиеся 35 %?

2. Не приведены выходы продуктов реакций по схемам 2.9, 2.14 и 2.15.

3. В пункте 2.4 диссертации не приводится обсуждение реакции [2+1]-конденсации **3R,7-диметил-6S-гидроксиоктановой кислоты** с дихлорангидридами ряда двухосновных кислот, проводимой в избытке пиридина. На схеме 2.15 это также не изображено.

4. Для конечных продуктов многостадийных синтезов по схемам 2.17, 2.21 следует привести суммарный выход.

5. Проводилась ли оценка биологической активности для новых синтезированных соединений?

6. В диссертации и ее автореферате имеются опечатки, орфографические ошибки (на стр. 12, 32, 70 и т.д.), но их крайне мало.

7. Заключение

Диссертационная работа Кравченко Алексея Александровича «Продукты окислительных превращений природных терпеноидов: получение

и применение в направленном синтезе» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача: представлены исследования по получению продуктов окислительных превращений терпеноидов (Δ^3 -карена, (+)- α -пинена, *l*-ментола, абиетиновой и глицирретовой кислот) и применение их в направленном органическом синтезе соединения с известной фармакологической активностью [(+)-капarrатриен] и потенциально полезных веществ, в том числе оптически активных макрогетероциклов и 3β -гидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты.

В целом, по объему и уровню выполненных исследований, их научной новизне и практической значимости диссертационная работа Кравченко Алексея Александровича соответствует заявленной специальности «02.00.03 – органическая химия» и отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор Кравченко Алексей Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

Зайнашев Альберт Тимербаевич, кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), доцент кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

E-mail: z.albert.t@mail.ru; тел.: +7(347)2431935


«22» апреля 2020 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»; 450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел.: +7(347)2420370; E-mail: info@rusoil.net; сайт: http://www.rusoil.net.

Подпись Зайнашева А.Т. заверяю:

Проректор по научной
и инновационной работе

ФГБОУ ВО «УГНТУ», канд. техн. наук


Рабаев Руслан Уралович

«22» апреля 2020 г.