

УТВЕРЖДАЮ

Зам. директора по научной работе  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки «Федеральный исследова-  
тельный центр «Казанский научный центр  
Российской академии наук»



А.А. Калачев  
6 мая 2020 г.

**Отзыв ведущей организации**  
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.

Диссертационная работа А.А. Кравченко посвящена разработке удобных подходов к синтезу полифункциональных соединений на основе природных терпеноидов и является продолжением систематических работ, проводимых на протяжении многих лет в УФИХ УФИЦ РАН.

Изопреноиды широко распространены в природе, и благодаря разнообразию структуры и широкому спектру биологической активности традиционно привлекают пристальное внимание при разработке практически значимых соединений. Широкие, подчас нетривиальные, синтетические возможности природных терпеноидов стимулируют многочисленные исследования по разработке стратегий их направленной химической модификации, что может найти свое отражение в дизайне биологически активных агентов.

Таким образом, тема, разрабатываемая в диссертационной работе А.А. Кравченко является, бесспорно, **актуальной и практически значимой**, а цель работы, сформулированная автором как «получение продуктов окислительных превращений ряда терпеноидов ( $\Delta^3$ -карена, (+)- $\alpha$ -пинена, *l*-ментола, абietиновой и глицирретовой кислот) и применение их в направленном органическом синтезе» представляется значимой и обоснованной.

**Теоретическая значимость** диссертационной работы заключается разработке методологии направленной химической модификации природных терпеноидов (на примере *l*-ментола,  $\Delta^3$ -карена, (+)- $\alpha$ -пинена, абетиновой и глицирретовой кислот) с применением реакций озонолиза-восстановления, гидридного восстановления сопря-

женных енонов, гидроборирования-окисления 1,3-диенов, а также – [1+1]-конденсации  $\alpha,\omega$ -дикетонов с дигидразидами дикарбоновых кислот и внутри-/межмолекулярной лактонизации рицинолевой кислоты и 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты.

**Научно-практическая значимость** диссертационной работы заключается в разработке условий проведения реакций направленной химической модификации природных терпеноидов и синтеза макроциклических систем. На основе природного *l*-ментола предложен эффективный подход к синтезу аналога природного (+)-капарратриена с известной противораковой активностью.

**Научная новизна** диссертационной работы А.А. Кравченко состоит в следующем:

– Разработан удобный подход к синтезу 3 $\beta$ -гидрокси-18 $\beta$ Н-олеан-9(11), 12(13)-диен-30-овой кислоты и 18 $\beta$ Н-олеан-9(11),12(13)-диен-3 $\beta$ ,30-диола, основанный на последовательной обработке глицирретовой кислоты и ее метилового эфира избытком диизобутилалюминийгидрида, далее – водой. Формирование сопряженной олеан-9(11),12(13)-диеновой системы продемонстрировано также для секо-производного метилового эфира глицирретовой кислоты (2-оксепаноновое производное по кольцу А) при обработке последнего диизобутилалюминийгидридом.

– Впервые установлено, что в сопряженной олеан-9(11),12(13)-диеновой системе наиболее реакционноспособной по отношению к комплексу  $\text{BH}_3\bullet\text{TGF}$  является 9(11)двойная связь.

– Показано, что реакция гидроборирования метилового эфира абиетиновой кислоты комплексом  $\text{BH}_3\bullet\text{TGF}$  преимущественно протекает со стерически незагруженной  $\beta$ -стороны. В результате гидроборирования-окисления метилового эфира абиетиновой кислоты впервые выделены и охарактеризованы продукты монофункционализации по связям 7(8) и 13(14) – метиловые эфиры 7 $\beta$ -гидрокси-13-изопропил-8 $\beta$ -подокарп-13(14)-ен-15 $\alpha$ -овой и 14 $\beta$ -гидрокси-13 $\alpha$ -изопропилподокарп-7(8)-ен-15 $\alpha$ -овой кислот соответственно, и продукт бифункционализации – метиловый эфир 7 $\beta$ ,14 $\beta$ -дигидрокси-13 $\alpha$ -изопропил-8 $\beta$ -подокарпан-15 $\alpha$ -овой кислоты.

– Показано, что озонолиз метилового эфира абиетиновой кислоты в метаноле в присутствии пиридина протекает с расщеплением 13(14)-связи.

– На основе реакции [1+1]-конденсации дикетоалкилацината с дигидразидом 7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты разработан подход к полу-

чению оптически активных макрогетероциклов. Исходные эфиры адииновой кислоты получены на основе продуктов озонолитического расщепления  $\Delta^3$ -карена, (+)- $\alpha$ -пинена и 3-*p*-ментена.

– Из 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты при совместном присутствии хлорангидридов дикарбоновых кислот и 4-диметиламинопиридина получены и спектрально охарактеризованы моно-, ди-, три-, тетра- и пенталактоны.

– Исходя из *l*-ментола предложен эффективный подход к синтезу противоопухолевого агента – (+)-капарратриена. Ключевой стадией предложенного подхода является олефинирование по Виттигу тиглинового альдегида илидом цитронеллилтрифенилfosфония.

**Диссертационная работа построена классически** и состоит из введения, трех глав (литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части), заключения, выводов и списка литературы (188 наименований). Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, включает 5 рисунков, 117 схем и 3 таблицы.

Во введении сформулированы актуальность темы работы, научная и практическая значимость, выбор объектов и методов исследования, цели и задачи. В экспериментальной части (глава 3) приведены методики синтеза и аналитические данные для всех полученных соединений.

Литературный обзор (глава 1), в соответствии с тематикой диссертационного исследования посвящен гидроборированию-окислению терпеноидов и использованию данного универсального подхода в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов. Обзор логично структурирован в соответствии со структурно-химическими принципами, принятыми в химии терпеноидов. Даётся сравнительная оценка реакционной способности кратных связей в полиненасыщенных изопреноидах в отношении присоединения гидридов бора. Объем литературного обзора пропорционален всей работе и составляет не более ее четверти. В конце литературного обзора дано обоснование необходимости проведения представленного диссертационного исследования. Среди реферируемых литературных источников присутствуют как отечественные, так и зарубежные публикации, полно представлены публикации последних пяти лет. В обзоре грамотно изложены основные закономерности регио- и стереоселективности гидроборирования изопреноидов, материалы опубликованы в виде статьи в журнале «Химия природных соединений».

Глава 2, включающая обсуждение результатов разделена на 5 подразделов. В первом и втором подразделах работы обсуждаются превращения производных глицеретовой и абиетиновой кислот соответственно. В третьем подразделе главы дан подробный анализ проведенного синтеза оптически активных макрогетероциклов, содержащих фрагмент гидразида  $(1R,4S)$ -7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты. В четвертом подразделе 2 главы обсуждаются вопросы лактонизации и макролактонизации  $3R,7$ -диметил- $6S$ -гидроксиоктановой и рицинолевой кислот. Пятый, заключительный подраздел 2 главы, включает подробное обсуждение разработанного подхода к стереоселективному синтезу антилейкемического сесквитерпена (+)-капарратриена из *l*-ментола и тиглинового альдегида. Выводы, сделанные диссертантом по результатам выполненной работы, обоснованы и полностью отражают полученные результаты.

В главе 3 диссертации (экспериментальная часть) представлены методики синтеза целевых соединений, приведены их физико-химические характеристики, а также описаны основные методы исследований. Все полученные соединения всесторонне охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа, включая ЯМР и ИК спектроскопию, масс-спектрометрию, в связи с чем, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Хочется отметить, что автором проделана большая синтетическая работа и проведен скрупулезный анализ структур полученных соединений с привлечением широкого спектра современных методов физико-химического анализа.

Все выводы диссертации четко сформулированы и в полной мере отражают полученные результаты.

По диссертации имеются ряд замечаний и вопросов:

1. При обсуждении реакций гидроборирования-окисления терпеноидов из числа используемых в работе, автором не приводятся рассуждения по соответствию региохимии и селективности данных процессов общим тенденциям, сформулированным в литературном обзоре.
2. При разработке метода синтеза секо-производного глицеретовой кислоты (лактон по кольцу А) автором использована надмуравынная кислота в качестве окислителя в реакции Байера-Виллигера. Из обсуждения не вполне понятно, чем обусловлен выбор последней. Будут ли себя вести аналогичным образом надуксусная и другие алифатические надкислоты?

3. В работе описана реакция лактона глицирретовой кислоты **2** с избытком дизобутилалюминийгидрида, в результате чего, были получены 3,30-дигидрокси-3,4-секо-18 $\beta$ -олеан-4(23),9(11),12-триен и 3*R*-изобутокси-3,4-эпокси-30-гидрокси-3,4-секо-18 $\beta$ -олеан-11,12-диен. Можно ли сделать предположения по относительным скоростям и реакционной способности карбонильных (карбоксильных) групп в составе лактона **2** в реакциях присоединения гидридов алюминия?
4. На стр. 76 при обсуждении реакции гидроборирования-окисления метилового эфира абietиновой кислоты автор приходит к выводу об активирующем влиянии сложноэфирной группы на  $\Delta$ -13(14)-связь, что в конечном итоге приводит к формированию ранее неизвестного непредельного гидроксиэфира **19**. Какова природа активации  $\Delta$ -13(14)-связи в метилабиетате?
5. Согласно исследованию, проведенному автором, исчерпывающий озонолиз местилабиетата **16** в смеси метанол-пиридин приводит к окислению двойных связей и формированию эпоксикетоальдегида **23** (стр. 78-79), при этом в смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -пиридин продуктом является 7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -эпокси-13*R*,14*R*-триоксолановое производное. Автор делает вывод о большей восстанавливающей способности пиридина в среде метанола. Не является ли восстановление следствием воздействия метанола на озид?
6. На стр. 79 во введении к синтезу макроциклов автор указывает на важную роль оксетановой кольцевой системы в проявлении биологической активности ряда природных соединений, таких как таксоиды, тромбоксан А2 (ТХА2), некоторых сесквитерпеновых лактонов и др. Из дальнейшего обсуждения не вполне понятна подобная аналогия с получаемыми в работе соединениями, поскольку последние содержат не оксетановый, а оксолановый цикл.
7. В работе присутствует небольшое количество опечаток и стилистических неточностей. Так, на стр. 72 автор пишет «...острое воспаление лапок крыс, индуцированное каррагенином...», в то время как модель представляет собой каррагенан-индуцированный отек. К сожалению, ряд опечаток и стилистических погрешностей имеется и в автореферате. Так, на стр. 9 в последнем абзаце, по-видимому, речь идет о брадикинине. На стр. 11 автором использованы неудачные фразы «сигнал С-9 резонирует в области...», «сигнал С-13 резонирует в области...». Сигнал не может резонировать, это – проявление резонанса, а сам резонанс относится к ядрам углерода и протонам. На стр. 15, 16 автор также использует неудачные выражения «синглет-

ный сигнал», «квадруплетный сигнал», «дублетный сигнал», на самом деле синглет, дублет и квартет и есть сигналы. Стр. 21, где в схеме 17 «аллильный трифенилфосфоран»?

Данные замечания не носят принципиального характера и не снижают значимости этой добротной синтетической работы, как и общей положительной оценки диссертации.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к использованию в таких научных и учебно-образовательных центрах, как Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова, Новосибирский государственный университет, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, а также в других ведущих научных центрах, занимающихся исследованиями в области синтетической органической химии, химии природных биологически активных соединений.

Представленная диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к научно-квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Полученные результаты достаточно полно отражены в публикациях в рецензируемых журналах. По материалам диссертации опубликовано 8 статей в российских и международных журналах, рекомендованных ВАК. Результаты докладывались на международных и всероссийских конференциях.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Кравченко Алексея Александровича «Продукты окислительных превращений природных терпеноидов: получение и применение в направленном синтезе» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена научная задача синтеза окисленных производных терпеноидов (из числа *l*-ментола,  $\Delta^3$ -карена, (+)- $\alpha$ -пинена, абиетиновой и глицирретовой кислот), изучено химическое поведение полученных соединений в условиях реакций гидроборирования-окисления, озонолиза-восстановления, макроконденсации.

Таким образом, диссертационная работа «Продукты окислительных превращений природных терпеноидов: получение и применение в направленном синтезе»

удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор, Кравченко Алексей Александрович, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв на диссертацию А.А. Кравченко заслушан, обсужден и утвержден на расширенном заседании лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (протокол № 3 от 25 марта 2020 г.)

Отзыв подготовили:

Немтарев Андрей Владимирович, кандидат химических наук (02.00.08 – Химия элементоорганических соединений), старший научный сотрудник лаборатории Фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»,  
e-mail: a.nemtarev@mail.ru, тел. +7(843)2727384

 Немтарев Андрей Владимирович

Миронов Владимир Федорович, член-корреспондент РАН, доктор химических наук (02.00.08 – Химия элементоорганических соединений), профессор (02.00.08 – Химия элементоорганических соединений), заведующий лабораторией Фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»,  
e-mail: mironov@iopc.ru, тел. +7(843)2727384

 Миронов Владимир Федорович

«20» апреля 2020 г.

Мы, Немтарев Андрей Владимирович и Миронов Владимир Федорович, согласны на включение наших персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета Д 002.198.02, и их дальнейшую обработку.

#### Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»  
Адрес: г. Казань, ул. Лобачевского 2/31, 420111, а/я 261.  
Телефон: +7(843)231-90-00, Факс: +7(843) 292-77-45.  
E-mail: [presidium@knc.ru](mailto:presidium@knc.ru)  
Сайт: <http://knc.ru/>

Подписи В.Ф. Миронова и А.В. Немтарева заверяю,

главный ученый секретарь ФИЦ КазНЦ РАН

Зиганшина Суфия Асхатовна

