

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.198.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 9 сентября 2020 г. № 34

О присуждении Кравченко Алексею Александровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Продукты окислительных превращений природных терпеноидов: получение и применение в направленном синтезе» в виде рукописи по специальности 02.00.03 – органическая химия принята к защите 12 марта 2020 г. (протокол заседания № 24) диссертационным советом Д 002.198.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом №370/нк от 20 декабря 2018 г.).

Соискатель – Кравченко Алексей Александрович, 1991 года рождения, в 2013 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет». С 2013 по 2017 г. обучался в очной аспирантуре Уфимского Института химии Российской академии наук, где освоил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки по научной специальности 02.00.03 – Органическая химия (справка об обучении № 216/652.3 и удостоверение № 217/652.3 от 20.11.2019 г.).

С мая 2015 г. по август 2016 г. работал в должности младшего научного сотрудника лаборатории биорегуляторов насекомых, а с мая 2017 г. по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории синтеза функциональных полимеров Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального

исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

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

Официальные оппоненты:

Рубцова Светлана Альбертовна – доктор химических наук, старший научный сотрудник, директор Института химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»;

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

дали положительные отзывы на диссертацию.

Официальный оппонент д.х.н., проф. **Рубцова Светлана Альбертовна** в своем положительном отзыве приводит следующие вопросы и замечания:

1. На стр. 58 (схема 1.80) соединение 254 является не диолом, а гидроксикислотой.
2. На стр. 69 при описании семичленного цикла соединения **4**, при обсуждении пространственного расположения ацетального протона и Vi^iO -группы не совсем корректно использованы термины «ацетальный» и «экваториальный». Возможно, предпочтительнее для обозначения протонов в подобных структурах использовать обозначения, принятые для стероидов (« α » и « β »).
3. В схемах 2.1, 2.3 отсутствует нумерация ключевых атомов, поэтому при описании структур, например, «...единственного R-энантиомера по C^3 -асимметрическому центру: величина вицинальной КССВ протона при атоме C^3 с H^{2a} ...»), не совсем понятно, о каких

именно атомах углерода и водорода идет речь. Желательно было бы указать конфигурацию всех атомов в соединении **1** или **3**. В экспериментальной части конфигурация всех хиральных центров для данных структур также не приведена.

4. В схеме 2.4 (стр. 70) не совсем корректно расставлены заряды интермедиатов: отсутствуют заряды на обоих атомах кислорода, хотя их валентность во всех случаях превышает II; полный положительный заряд на еще не ушедшем протоне также ставить некорректно. Нумерация структур для соединений **7** и **8** предпочтительна как **6** и **7**. Так как образование этих структур не приводится в диссертации, рекомендуется их заключить в квадратные скобки как промежуточные продукты.

5. На стр. 73 в схеме 2.8 указано суммарное содержание соединений **12-14** в количестве 90% (43%, 25% и 22% соответственно), в то время как в экспериментальной части на стр. 101 описано получение смеси этих соединений в количестве 70%. Также в схеме 2.8. соединение **11** не может являться и реактантом, и продуктом. Если соединение **11** расходуется не полностью, предпочтительно указать его конверсию.

6. На стр. 73 в соединении **12** группа OH при C-11 имеет β -ориентацию, а не α , как описано в диссертации. Поэтому рассуждения о стереонаправленном гидроборировании противоречат изображенным в схеме 2.7 структурам. Почему две группы OH, располагающиеся по одну сторону молекулы (C-3 и C-11), имеют разные α - и β -конфигурации? Название $3\beta,11\alpha,30$ -тригидрокси- 18β H-олеан-12(13)-ена также противоречит изображенному. В соединении **13**, тем не менее, группа OH при C-12 имеет β -конфигурацию, как изображено в схеме, и не противоречит описанному.

7. Не совсем исчерпывающие описания доказательств строения соединений **17-20**. Проводили ли сравнение величины химических сдвигов известного соединения **18** (или ему подобных) с соединениями **17**, **20**, у которых группа OH в 7 положении. Строение соединения **20** доказано из предположения, что оно образуется при гидроборировании соединения **18**. Можно ли предположить, что оно образуется из соединения **17**? В этом случае гидроборирование будет идти по схеме $17 \rightarrow 20$, а не $17 \rightarrow 18 \rightarrow 20$, как описано в диссертации. На это указывает и то, что конфигурация C-8 доказывается из конфигурации C-14 соединения **20**. Конфигурация C-13 не обсуждается ни в одном случае, хотя и изображена как α . В целом обсуждение сочленения колец, исходя из литературных данных хим. сдвигов на примере соединения **20**, конфигурация которого спорна по вышеописанной причине, звучит не совсем убедительно.

9. Образование озонидов с α -конфигурацией хиральных центров C-7, C-8 и расположение пероксидной группы с той же стороны плоскости (подраздел 2.2.2, схема 2.10) противоречит ранее сделанному выводу (стр. 77) «нами подтверждено предположение о том,

что α -сторона молекулы является стерически загруженной ...». Данный вывод был сделан для реакций гидроборирования, но объяснение, почему озонирование протекает исключительно с β -стороны, отсутствует.

10. Стр. 83. Цитата: «Наличие в фурановом фрагменте макрогетероциклов **38-40** по два дублетных сигнала атомов углерода...». В соединениях **38-40** нет фуранового фрагмента, нумерация должна быть **42-44**.

11. Стр. 83. О каких *цис*-/*транс*-изомерах идет речь при описании макроструктур? Если по связи C=N, то более корректно их называть *Z*-/*E*-изомерами. Положения 4а и 28а также могут давать *цис*-/*транс*-изомеры, поэтому не совсем понятно, о каких именно изомерах речь, так как в одном предложении автор обсуждает как фурановый фрагмент, так и структуру C=N связей. При обозначении смесей изомеров предпочтительно использовать соответствующие обозначения в виде «волнистых» связей.

12. Корректно ли в названиях синтезированных макрогетероциклов использовать термин «макролиды», а соединений **52-55** (на стр.19 автореферата) – «полилактон» («дилактон», «трилактон» и т.д.)? Предпочтительно назвать соединения **52-55** термином «лактиды».

13. Имеются опечатки в названиях соединений и неточности в расчетах экспериментальных данных, например:

– на стр. 102 в названии соединения **12** конфигурация атома C-11 должна быть β , как изображена в формуле, а не α , как отмечено в названии;

– на стр.96: 2.5 мл муравьиной кислоты ($\rho = 1.22$ г/мл) – это 66.3 ммоль, а не 50 ммоль, как заявлено в методике. По указанным автором цифрам плотность муравьиной кислоты должна быть равна 0.82 г/мл, что невозможно при комнатной температуре;

– на стр. 96: число моль H_2O_2 в 0.8 мл 30% раствора не может быть равным 43 ммоль.

– на стр. 104: метиловый эфир абиетиновой кислоты представляет собой бесцветную маслянистую жидкость, а не твердое вещество.

14. Имеются досадные опечатки, например на стр. 80 в схеме 2.12 в литературных ссылках вместо 148, 149 указаны 145, 146, отсутствует описание и ссылки на соединения **32-34**.

В заключении официальный оппонент Рубцова С.А. отмечает, что указанные замечания не снижают ценности работы, выполненной диссертантом, не касаются сути и стратегии исследований, описанных в диссертационной работе.

Официальный оппонент к.х.н., доц. Зайнашев Альберт Тимербаевич в своем положительном отзыве отмечает, что принципиальных вопросов и замечаний по содержанию

и оформлению диссертационной работы и 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 3*R*,7-диметил-6*S*-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.

В отзывах официальных оппонентов дано заключение, что диссертационная работа Кравченко Алексея Александровича «Продукты окислительных превращений природных терпеноидов: получение и применение в направленном синтезе», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной для развития методов органической химии научной задачи, а именно представлены исследования по получению продуктов окислительных превращений терпеноидов (Δ^3 -карена, (+)- α -пинена, *l*-ментола, абетиновой 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 3 β -гидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты. Представленная работа по своей актуальности, научной новизне, объему и уровню выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, наличию публикаций полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., а её автор Кравченко Алексей Александрович заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии

наук» (г. Казань) в своем положительном отзыве, подписанном Мироновым Владимиром Федоровичем, членом-корреспондентом РАН, доктором химических наук, профессором, заведующим лабораторией фосфорсодержащих аналогов природных соединений и Немтаревым Андреем Владимировичем, кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником 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», и утвержденном заместителем директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» доктором физико-математических наук, профессором РАН, доцентом Калачёвым Алексеем Алексеевичем, указала, что 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 синтеза окисленных производных терпеноидов (из числа *l*-ментола, Δ^3 -карена, (+)- α -пинена, абиетиновой и глицирретовой кислот), изучено химическое поведение полученных соединений в условиях реакций гидроборирования-окисления, озонолиза-восстановления, макроконденсации.

В отзыве ведущей организации подробно проанализированы все аспекты работы и приведены вопросы и замечания по оформлению диссертации, по содержанию диссертации и по существу:

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 глицирретовой кислоты (лактон по кольцу А) автором использована надмуравьиная 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 диизобутилалюминийгидрида, в результате чего, были получены 3,30-дигидрокси-3,4-*секо*-18 β -олеан-4(23),9(11),12-триен и 3*R*-изобутоксид-3,4-эпоксид-30-гидрокси-3,4-*секо*-18 β -олеан-11,12-диен. Можно ли сделать предположения по относительным скоростям и реакционной

способности карбонильных (карбокисильных) групп в составе лактона **2** в реакциях присоединения гидридов алюминия?

4. На стр. 76 при обсуждении реакции гидроборирования-окисления метилового эфира абиетиновой кислоты автор приходит к выводу об активирующем влиянии сложноэфирной группы на Δ -13(14)-связь, что в конечном итоге приводит к формированию ранее неизвестного неопределенного гидроксиэфира **19**. Какова природа активации Δ -13(14)-связи в метилабиетате?

5. Согласно исследованию, проведенному автором, исчерпывающий озонлиз метилабиетата **16** в смеси метанол-пиридин приводит к окислению двойных связей и формированию эпоксикетоальдегида **23** (стр. 78-79), при этом в смеси CH_2Cl_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 озонид?

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 A2 (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 «синглетный сигнал», «квадруплетный сигнал», «дублетный сигнал», на самом деле синглет, дублет и квартет и есть сигналы. Стр. 21, где в схеме **17** «аллильный трифенилфосфоран»?

В заключении отмечается, что данные замечания не носят принципиального характера и не снижают значимости этой добротной синтетической работы, как и общей положительной оценки диссертации.

Диссертационная работа «Продукты окислительных превращений природных терпеноидов: получение и применение в направленном синтезе» отвечает требованиям,

предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Кравченко Алексей Александрович, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по научной 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.).

Соискатель имеет 32 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 8 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 7 из которых входят в международные базы научного цитирования Web of Science и Scopus. Материалы диссертационной работы представлены на 7 Всероссийских и Международных конференциях.

В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационного исследования, представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах и тезисов докладов в сборниках научных конференций. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Выдрина, В.А. Стереоселективный синтез антилейкемического сесквитерпена (+)-капarrатриена 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.
2. Выдрина, В.А. Гидроборирование-окисление метилового эфира абиетиновой кислоты / В.А. Выдрина, **А.А. Кравченко**, М.П. Яковлева, Р.Р. Муслухов, А.Г. Толстиков, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2018. – № 3. – С. 405-407.
3. Яковлева, М.П. Цикломакролактонизация 3R,7-диметил-6S-гидроксиоктановой кислоты / М.П. Яковлева, Г.Р. Мингалева, К.С. Денисова, **А.А. Кравченко**, Е.М. Вырыпаев, Г.Ю. Ишмуратов // Химия природных соединений. – 2018. – № 4. – С. 579-582.

4. Мясоедова, Ю.В. Озонолитические трансформации (S)-(-)-лимонена и абиединовой 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.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. **Шульц Эльвиры Эдуардовны**, д.х.н., проф., заведующей лабораторией медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук. Отзыв замечаний не содержит.
2. **Талипова Рифката Фаатовича**, д.х.н., проф., заведующего кафедрой органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет». Отзыв замечаний не содержит.
3. **Ларионова Владимира Анатольевича**, к.х.н., старшего научного сотрудника лаборатории асимметрического катализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук. Отзыв содержит следующие замечания:
 - автору стоило расшифровать аббревиатуру «АОС»;
 - для удобства чтения и восприятия желательно было бы рисовать структуры соединений в новых схемах повторно, а не обозначать их только номерами после первого упоминания;
 - на схеме 17 формула соединения **58** нарисована некорректно (должна быть альдегидная группа).
4. **Макаева Флюра Зайнутдиновича**, доктора хабилитата химических наук, проф., заведующего лабораторией органического синтеза и биофармацевтики Института химии, Министерства образования, культуры и исследований Молдовы и **Погребного Сергея Ивановича**, д.х.н., ведущего научного сотрудника лаборатории органического синтеза и биофармацевтики Института химии, Министерства образования, культуры и исследований Молдовы. Отзыв замечаний не содержит.
5. **Волчо Константина Петровича**, д.х.н., профессора РАН, главного научного сотрудника лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук. Положительный отзыв со следующими замечаниями:
 - в задачах работы не расшифровано сокращение «АОС», пропущен дефис в названии пара-мент-3-ена;

- задача, посвященная изучению взаимодействия рицинолевой кислоты с дихлорангидридами ряда дикарбоновых кислот, не следует напрямую из цели работы, её связь с целью никак не комментируется;
- в целом ряде мест в автореферате (стр. 9, 11, 13, 14, 15, 17, 20) упоминаются ранее проводившиеся работы, однако соответствующие ссылки отсутствуют.

6. **Никитиной Лилии Евгеньевны**, д.х.н., проф., заведующей кафедрой общей и органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв замечаний не содержит.

В отзывах отмечается высокий теоретический и практический уровень работы, актуальность, научная новизна, практическая значимость, а также соответствие предъявляемым к кандидатским диссертациям критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положении о присуждении ученых степеней», утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, и что ее автор, Кравченко Алексей Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, Рубцова Светлана Альбертовна, старший научный сотрудник, директор Института химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» является крупным специалистом в области органического синтеза, химии окислительных процессов и химии природных соединений, о чем свидетельствуют её научные труды.

Кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, Зайнашев Альберт Тимербаевич, доцент кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» является высококвалифицированным специалистом в области органической и биоорганической химии, о чем свидетельствуют его научные труды.

Выбор ведущей организации обусловлен тем, что в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» ведутся научные исследования по основным научным

направлениям, соответствующим теме диссертационного исследования. Результаты работ данного коллектива широко известны как в российских, так и международных научных кругах.

Оппоненты имеют соответствующие публикации в журналах из Перечня ВАК и дали свое согласие на оппонирование. Ведущая организация и оппоненты не имеют совместных проектов и публикаций с соискателем.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

показано, что низкотемпературное восстановление метилового эфира 3,11-диоксо-18 β H-олеан-12(13)-ен-30-овой кислоты, полученного окислением производного глицирретовой кислоты надмуравьиной кислотой по Байеру-Виллигеру, в условиях новой реакции алюминийорганических соединений (диизобутилалюминийгидрид, хлористый метилен, -70°C) протекает с образованием изобутилового ацетала наряду с 3,30-дигидрокси-3,4-секо-18 β -олеан-4(23),9(11),12-триеном, и сопровождается трансформацией 1,3-еноновой системы в 1,3-диеновую в кольце С. Формирование сопряженной 1,3-диеновой системы наблюдается также при восстановлении диизобутилалюминийгидридом глицирретовой кислоты и её метилового эфира: при этом получены 3 β -гидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овая кислота и 3 β ,30-дигидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен соответственно;

установлено, что гидроборирование 1,3-диеновой системы в вышеназванных терпеновых циклодиенах комплексом $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$ протекает преимущественно по 9(11) двойной связи. Гидроборирование-окисление метилового эфира абиетиновой кислоты раствором диборана в ТГФ проходит преимущественно со стерически незагруженной β -стороны молекулы, не затрагивая сложноэфирную группу;

показано, что озонлиз метилового эфира абиетиновой кислоты в CH_2Cl_2 в присутствии Ru сопровождается образованием устойчивого метилового эфира (7,8)-эпокси-(13,17)-триоксоланабиетиновой кислоты, в смеси MeOH-Ru происходит расщепление $\Delta^{13,14}$ -связи, приводящее с высоким выходом к соответствующему эпоксикетоальдегиду – метил (1aR,3R,6aS,7aS)-7a-формил-3,6a-диметил-7-(4-метил-3-оксопентил)декагидронафто[2,3-b]оксиран-3-карбоксилату;

синтезированы 3 новых оптически активных макрогетероцикла, содержащих по две сложноэфирные функции и дигидразидный фрагмент фармакофорной (1R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты. Синтезы выполнены на основе монотерпеновых гидроксикетонов – продуктов озонлитического расщепления

циклогексенового кольца в Δ^3 -карене, (+)- α -пинене и 3-*p*-ментене с последующим хемоселективным восстановлением NaBH(OAc)₃;

обнаружено, что взаимодействие продукта последовательного окисления *l*-ментола по Кори и Байеру-Виллигеру – 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты – с дихлорангидридами глутаровой, адипиновой и бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислот в недостатке Ru в присутствии DMAP вместо ожидаемых продуктов [2+1]-конденсации образуется смесь циклических лактонов: 7-членного ((-)-ментолактона), 14-, 21-, 28- и 35-членных олиголактонов, в избытке Ru – единственный (-)-ментолактон;

осуществлен новый синтез (*R*)-(+)-цитронеллола с общим выходом 44% исходя из 2,6*R*-диметил-8-гидроксиоктан-3-она, полученного из доступного *l*-ментола через стадию (-)-ментолактона). На основе полученного (*R*)-(+)-цитронеллола **разработан** стереоселективный синтез природного (+)-капарратриена с известной противораковой активностью (в виде смеси (4:1) 2*E*,4*E*- и 2*E*,4*Z*-стереоизомеров) с использованием на ключевой стадии реакции Виттига тиглинового альдегида с трифенилфосфораном, генерируемым из (*R*)-(-)-цитронеллилбромида.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что используя синтетический потенциал доступных природных метаболитов класса терпеноидов (*l*-ментола, Δ^3 -карена, (+)- α -пинена, абиетиновой и глицирретовой кислот) в процессах озонлиза-восстановления, сопровождаемого дегидратацией до 1,3-диенов гидридного восстановления сопряженных енонов, гидроборирования-окисления сопряженных диенов, [1+1]-конденсации α,ω -дикетонов с дигидразидами дикарбоновых кислот, окисления по Байеру-Виллигеру и олефинирования по Виттигу разработаны синтетические подходы к потенциально полезным веществам (макрогетероциклам, олиголактонам 3*R*,7-диметил-6*S*-гидроксиоктановой кислоты, 3,4-лактона 4-гидрокси-3,4-секо-11-оксо-18 β -олеан-12-ен-30-карбометокси-3-овой кислоты) и соединениям с известной фармакологической активностью ((+)-капарратриен, 3 β -гидрокси-18H-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овая кислота).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что исходя из *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; из монотерпеновых гидроксикетонов – продуктов озонлитического расщепления Δ^3 -карена, (+)- α -пинена и 3-*p*-ментена и последующего хемоселективного восстановления триацетоксиборгидридом натрия – получены 3 потенциально полезных оптически активных макрогетероциклов, с фрагментом адипиновой кислоты и дигидразидным остатком фармакофорной (1*R*,4*S*)-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: экспериментальная работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных физико-химических методов исследования структур на сертифицированном оборудовании. Строение всех полученных веществ доказано методами ^1H -, ^{13}C - ЯМР – спектроскопии, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBSC, ^1H - ^{13}C HSQC), ИК- и масс-спектрометрии. Для всех новых индивидуальных оптически активных соединений определены углы удельного оптического вращения.

теория построена на известных данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации;

идея базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по синтезу новых соединений на основе окислительных превращений природных терпеноидов и их применения в направленном органическом синтезе;

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рецензируемых научных изданиях;

использованы современные системы сбора и обработки информации: электронные базы данных Scopus (Elsevier), Web of Science (Thomson Reuters), SciFinder (Chemical Abstracts Service), а также полные тексты книг и статей в журналах.

Личный вклад автора состоял 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. Все данные и результаты, представленные в диссертации, принадлежат автору и получены им лично.

На заседании 9 сентября 2020 г. диссертационный совет пришел к выводу, что совокупность защищаемых положений позволяет заключить, что диссертация Кравченко Алексея Александровича «Продукты окислительных превращений природных терпеноидов: получение и применение в направленном синтезе» имеет важное научное и практическое значение для решения ряда фундаментальных проблем в области синтетической химии. Рассматриваемая диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная задача органической химии по окислительно-восстановительным превращениям терпеноидов с целью получения потенциально биологически активных соединений. Диссертационная работа полностью соответствует критериям, содержащимся в пунктах 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования.

На заседании 9 сентября 2020 г. (протокол № 34) диссертационный совет принял решение присудить Кравченко Алексею Александровичу ученую степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия (химические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человека, из них 9 докторов наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя диссертационного совета

Д 002.198.02, д.х.н., проф.



/ Хурсан Сергей Леонидович

Исполняющий обязанности ученого секретаря диссертационного совета

Д 002.198.02, д.х.н., проф.

/ Валеев Фарид Абдуллоевич

9 сентября 2020 г.