

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Московский педагогический
государственный университет»,
академик РАН, академик РАО,
доктор физико-математических наук,
профессор

« 18 » _____ 2016 г.



Отзыв

ведущей организации на диссертацию Александра Игоревича Цыбина «Синтез и реакционная способность эпоксисоединений на основе 1-фенилциклогептен-4-карбонитрила», представляемую на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Диссертационная работа Цыбина А.И. «Синтез и реакционная способность эпоксисоединений на основе 1-фенилциклогептен-4-карбонитрила» посвящена созданию полифункционализированных карбоциклических систем, содержащих циклогептановый фрагмент и обладающих потенциальной биологической активностью, с использованием реакций метатезиса, эпоксидирования, раскрытия эпоксидного цикла N- и C-нуклеофилами и циклизаций с карбонильными соединениями по Принсу и Принсу-Риттеру.

Циклогептановые фрагменты входят в состав терпенов и алкалоидов, обладающих широчайшим спектром биологической активности и участвующих

в регуляции важнейших биохимических процессов в живых организмах. Они также являются составной частью фармацевтических препаратов, действующих на центральную нервную систему, используемых при лечении онкологических заболеваний и др.

Введение в цикл различных функциональных групп может привести не только к существенному изменению физико-химических свойств соединений и их реакционной способности, но и открыть совершенно новые области применения производных циклогептана.

В этом отношении диссертационная работа А.И. Цыбина, безусловно, обладает **актуальностью**, поскольку выполнена в области химической трансформации полифункционализированных карбоциклических соединений, имеющих очень разнообразные сферы практического применения и интенсивно исследуемых в настоящее время ведущими научными коллективами как у нас в стране, так и за рубежом.

Изучение особенностей эпексидирования циклогептен-4-карбонитрилов, не вовлекавшихся ранее в вышеупомянутый процесс, исследование реакционной способности диастереомерных 4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбо-нитрилов при взаимодействии с различными N- и C-нуклеофилами, синтез и циклизация по Принсу и Принсу-Риттеру (1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-винилциклогептанкарбонитрила обуславливают научную **новизну** работы.

Диссертационная работа Цыбина А.И. содержит целый ряд важных синтетических находок, в частности, найдены оптимальные условия

диастереоселективного эпоксицирования 1-фенилциклогепт-4-енкарбонитрила, с высоким выходом выделен (1R,4S,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрил, на основе которого получен широкий спектр функционализированных производных. Взаимодействием вышеуказанного эпоксида с N-нуклеофилами синтезированы (1R,4S,7S)-4-амино-5-гидрокси-1-фенилциклогептанкарбонитрилы, в том числе содержащие в своем составе остаток нуклеинового основания (тимин, аденин). Раскрытие эпоксидного цикла в (1R,4S,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитриле иодом через стадии образования йодогидрина, элиминирования HI, последующего эпоксицирования и взаимодействия с аминами приводило к образованию (1S,3S,4R,5S)-3-[бензил(метил)амино]-4,5-дигидрокси-1-фенилциклогептанкарбонитрила. Такой подход позволил выявить условия направленного синтеза различных полифункционализированных циклогептанов.

Ещё одним новым и научно значимым результатом представленной работы является синтез би- и трициклических производных циклогептана, в основе которого лежит взаимодействие (1R,4S,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила с ацетиленовыми C-нуклеофилами с последующим селективным восстановлением тройной связи и циклизацией образовавшегося (1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-винилциклогептанкарбонитрила с карбонильными соединениями по Принсу и Принсу-Риттеру.

В результате выполнения диссертационной работы А.И. Цыбиным синтезировано 45 новых соединений. Разработаны синтетические подходы, позволяющие получать целевые продукты с высокими выходами, часто близкими к количественным. Некоторые из синтезированных соединений

могут обладать биологической активностью и могут быть использованы в качестве прекурсоров для создания фармацевтических препаратов. Все это указывает на **практическую значимость** полученных результатов.

Диссертационная работа Цыбина А.И. «Синтез и реакционная способность эпоксисоединений на основе 1-фенилциклогептен-4-карбонитрила» изложена на 187 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и приложения, и содержит 67 схем, 9 рисунков и 36 таблиц. Список цитируемых публикаций включает 162 наименования.

Во введении обоснованы актуальность темы диссертационной работы, выбор объектов исследования и сформулированы цели и задачи работы, научная новизна и практическая значимость.

Литературный обзор включает 4 подраздела: катализаторы процессов метатезиса, эпоксидирование циклических олефинов, реакции раскрытия циклических эпоксидов и реакции циклизации по Принсу и Принсу-Риттеру.

Вторая глава содержит обсуждение результатов исследований, полученных автором. А.И. Цыбиным разработаны эффективные подходы к синтезу полифункционализированных циклогептанов на основе 1-фенилциклогептен-4-карбонитрила с использованием реакций метатезиса, эпоксидирования, раскрытия эпоксидного цикла N- и C-нуклеофилами и циклизаций с карбонильными соединениями по Принсу и Принсу-Риттеру; разработаны методики диастереоселективного эпоксидирования 1-фенилциклогептен-4-карбонитрила, раскрытия эпоксидных циклов N- и C-нуклеофилами, гидрирования нитрилов на никеле Ренея, синтеза би- и трициклических производных циклогептана. Автором представлен

значительный объем работы по оптимизации условий реакций для повышения выходов целевых продуктов. Заслуживает внимания кропотливая работа по установлению строения полученных соединений.

Третья глава включает описание экспериментальной части работы, в том числе использованные методы синтеза и характеристики всех выделенных соединений.

Выводы соответствуют полученным в работе результатам. Их достоверность базируется на большом экспериментальном материале.

Структура полученных соединений установлена с использованием методов спектроскопии ЯМР ^1H , а также двумерной спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии; состав и чистота подтверждены методом элементного анализа. Для ключевых соединений во второй главе диссертации и в приложении представлены копии спектров ЯМР. Структура некоторых из полученных соединений дополнительно подтверждена методом рентгенодифракционного исследования. Полученные в диссертации А.И. Цыбина результаты основаны на значительном объеме экспериментального материала и их **достоверность** не вызывает сомнений.

В целом диссертация оставляет положительное впечатление, логично изложена и хорошо оформлена. Тем не менее, к диссертации имеется ряд **замечаний**:

1. В диссертации часто встречается фраза «соединения с полезной биологической активностью». Было бы целесообразно конкретно указать в литературном обзоре, какую именно биологическую активность проявляют аналоги рассматриваемых в диссертации соединений.

2. В начале литературного обзора указано, что особенности механизма метатезиса олефинов были установлены и изучены Шовеном, однако, ссылки на его работы в списке литературы не приведены.

3. Нет соответствия между номерами каталитических комплексов, приведенными в тексте и на рис. 1 (стр. 10), между номерами соединений, приведенными в тексте и на схемах 33, 34 (стр. 50-51), между номерами соединений, приведенными в обсуждении результатов на схеме 67 (стр. 120) и в экспериментальной части в общем методе синтеза соединений 37, 39, 41 (стр. 148).

4. Две разные схемы, расположенные на стр. 40 и 43 имеют один и тот же номер 27.

5. На стр. 86 указано, что для α -гидроксиолефинов с размером цикла C7 практически отсутствует информация о взаимном влиянии гидроксогруппы и заместителей на стереоселективность процесса. Так она есть или ее нет? Если информация есть, то необходимо дать ссылки на работы.

6. В экспериментальной части при характеристике синтезированных ранее неизвестных твердых соединений не приведены температуры плавления.

7. Выводы растянуты, отягощены подробностями. Первый вывод не отражает основного содержания работы и ее значимости.

8. В диссертации встречаются стилистические погрешности, опечатки и неточности, например: «...карбоциклы размеров от пяти до семи атомов углерода» (стр. 13), «“Син” стереоселективность является характерной эпоксидирования пятичленных гидроксиолефинов...» (стр. 26), «...которые выступают как катализатор, так и источник нуклеофильного аниона» (стр. 44), «..при взаимодействии... с пропаналью» (стр. 46), «Образующуюся светло-желтую суспензию выливали в воду и экстрагировали этилацетатом» (стр.124).

Полагаем целесообразным ознакомить с результатами диссертационной работы А.И. Цыбина следующие научные и учебные организации: химический факультет МГУ им. М.В.Ломоносова (г. Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Казанский (Приволжский) Федеральный университет, Уральский федеральный университет, Южный федеральный университет, Институт физической и органической химии имени А.Е.Арбузова, Институт органической химии СО РАН и другие организации, где проводятся исследования карбоциклических органических соединений.

Диссертационное исследование А.И. Цыбина представляет собой самостоятельно проведенную автором научно-квалификационную работу на актуальную тему, результаты которой имеют теоретическое и практическое значение. Автореферат диссертации отражает основное содержание исследования, его результаты и выводы. Название диссертации «Синтез и реакционная способность эпоксисоединений на основе 1-фенилциклогептен-4-карбонитрила» соответствует содержанию работы и отражает основную проблему исследования.

Основные материалы диссертационного исследования в полной мере представлены в публикациях автора – всего 4 работы, из которых 2 опубликованы в рецензируемых научных журналах, указанных в списке Перечня ВАК Минобрнауки РФ.

Тема, содержание и результаты диссертации А.И. Цыбина отвечают Паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа соответствует требованиям п.п. 9, 10, 11, 13, 14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., а его автор – Цыбин

Александр Игоревич – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Отзыв подготовлен Верой Ивановной Масленниковой, профессором кафедры органической химии Института биологии и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет», доктором химических наук (специальность 02.00.03 - органическая химия).

Диссертация и отзыв обсуждены на заседании кафедры органической химии Института биологии и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет» «11» октября 2016 года, протокол № 2.

Заведующий кафедрой органической химии
Института биологии и химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Московский педагогический
государственный университет»
д. хим. н., профессор

М.К. Грачев

М.К. Грачев

Контактные данные:

Грачев Михаил Константинович

Кафедра органической химии Института биологии и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет»

119021, Несвижский пер., д.3

Тел.: (499) 246-5453; e-mail: mkgrachev@yandex.ru

с основными трудами сотрудников кафедры кафедрой органической химии Института биологии и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет» можно ознакомиться на сайте:

<http://mpgu.org/ob-mpgu/struktura/faculties/institut-biologii-i-khimii/kafedra-organicheskoi-khimii/>

