

ОТЗЫВ

официального оппонента научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук к.х.н. Крылова И. Б. на диссертационную работу Цыбина Александра Игоревича на тему «Синтез и реакционная способность эпоксисоединений на основе 1-фенилциклогептен-4-карбонитрила», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Семичленный карбоциклический фрагмент часто встречается в природных и биологически активных соединениях, при этом методология синтеза и стереоселективной функционализации производных циклогептана развита в значительно меньшей степени, чем в случае 5- и 6-членных карбоциклических соединений. В связи с этим разработка подходов к синтезу функционализированных производных циклогептана представляется актуальной задачей как с прикладной, так и с теоретической точки зрения.

В диссертационной работе Цыбина А. И. предпринято исследование возможностей стереоселективного синтеза производных циклогептана путем эпоксидирования с последующим раскрытием эпоксидного цикла различными типами нуклеофилов и осуществлением циклизаций по Принсу и Принсу-Риттеру. Реакционная способность циклических органических соединений сильно зависит от размера цикла, наличия кратных связей, типа заместителей и их положения, поэтому данное исследование вносит значимый вклад в развитие методологии синтеза функционализированных производных циклоалканов и представляет научную новизну. Особый интерес представляют установленные закономерности стереоселективного эпоксидирования замещенных циклогептана.

Квалификационное исследование изложено традиционно и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной

части, выводов, списка литературы из 162 наименований и приложений, содержащих данные рентгеноструктурного анализа и двумерной спектроскопии ЯМР. Работа изложена на 187 страницах машинописного текста, включает 9 рисунков, 67 схем, 36 таблиц.

Литературный обзор соответствует по содержанию основным блокам проделанной работы и помогает оценить новизну полученных результатов. В нем кратко рассмотрены процессы метатезиса алкенов (в основном с получением циклоалкенов), эпоксицирования циклоалкенов пероксикарбоновыми кислотами, раскрытия эпоксидов, а также циклизации по Принсу и Принсу-Риттеру.

В обсуждении результатов диссертационной работы достаточно ясно раскрыта суть проведенных исследований. В диссертации рассмотрены 4 основных типа реакций: 1) Синтез циклогептенов по реакции внутримолекулярного метатезиса с замыканием цикла; 2) Эпоксицирование замещенных циклогептенов; 3) Раскрытие полученных эпоксидов N-нуклеофилами, галогенидами и C-нуклеофилами; 3) Циклизации полученных эпоксидов C-нуклеофилами вицинальных винилциклогептанолюв по Принсу и Принсу-Риттеру. Работа построена на известных синтетических методах, диссертантом оптимизированы условия синтеза для исследуемых структурных типов субстратов, установлено влияние условий реакции на стереоселективность, установлены границы применимости использованных методов для стереоселективного синтеза функционализированных производных циклогептана.

Так, автором показано, что циклогептен-4-карбонитрилы могут быть эффективно синтезированы путем двойного алкилирования СН-кислотного метиленового фрагмента нитрилов гомоаллилбромидом с последующим замыканием циклогептенового цикла под действием катализатора Граббса первого типа.

Установлено, что при эпоксицировании циклогептен-4-карбонитрилов нитрильная группа является сильным *анти*-ориентирующим заместителем.

Достигнута высокая диастереоселективность эпоксидирования циклогептен-4-карбонитрилов *мета*-хлорпербензойной кислотой.

Осуществлен синтез 5-гидрокси-1-фенилциклогепт-3-енкарбонитрила и его диастереоселективное эпоксидирование системой $\text{VO}(\text{acac})_2$ - *трет*-бутилпероксид.

Предложены условия реакции раскрытия эпоксидного цикла 8-оксабицикло-[5.1.0]октан-4-карбонитрилов различными N-нуклеофилами (вторичными аминами, тимином и аденином) при микроволновом облучении.

Найдены условия селективного раскрытия эпоксидного цикла 6-гидрокси-3-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-3-карбонитрила N-метилбензиламином в присутствии $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$.

Разработан стереоселективный метод синтеза 4-гидрокси-1-фенил-5-винилциклогептан-карбонитрила посредством раскрытия эпоксидного цикла 4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила литиевыми производными ацетилена с последующим селективным восстановлением тройной связи.

Найдены условия циклизации (1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-винилцикло-гептанкарбонитрила с карбонильными соединениями по Принсу-Риттеру при катализе сильными кислотами в среде ацетонитрила происходят с высокой степенью диастереоселективности.

Установлено, что молибденфосфорная и вольфрамфосфорная кислоты являются эффективными катализаторами циклизаций по Принсу (1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-винилциклогептанкарбонитрила и карбонильных соединений.

Осуществлено селективное гидрирование синтезированных полизамещенных нитрилов с использованием никеля Ренея.

Строение синтезированных соединений подтверждено с привлечением одномерной спектроскопии ^1H ЯМР, двумерных методик ЯМР COSY, HMBC и NOESY, масс-спектрометрии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа.

К диссертационной работе Цыбина А. И., есть ряд замечаний:

1. Общим недостатком работы является то, что автор описывает в экспериментальной части только оптимизированные методики, при этом условия других экспериментов, приведенных в таблицах в обсуждении результатов, остаются понятными лишь в общих чертах. В некоторых таблицах в одной строке указаны широкие диапазоны условий (см. табл. 10, 12, 13, 14) сразу по нескольким столбцам. Например, табл. 10, строка 3: “1.1÷2.5 экв. Na, температура 20÷140 °С, время 3÷8 ч., выход ~10%”.
2. Автор не раз упоминает о применении синтезируемых соединений в синтезе биологически активных продуктов, однако конкретные примеры родственных структур с определенными видами биологической активности не приводятся.
3. Автору удалось снизить загрузку катализатора Граббса для метатезиса с замыканием циклогептенового цикла до 0.25%мол. с сохранением количественного выхода целевого продукта при достаточно коротком времени реакции (стр. 59, табл. 2). Следовало бы привести эксперимент с еще меньшей загрузкой катализатора, при которой наблюдалось бы снижение выхода целевого продукта, чтобы показать минимальную необходимую загрузку катализатора.
4. На стр. 61 в таблице 3 показаны результаты по поиску оптимальных условий гидролиза с последующим декарбоксилированием соединения **3**. Было бы полезно добавить эксперимент с LiOH без добавления хинолина, чтобы показать необходимость присутствия последнего для достижения высокого выхода.

5. В работе содержатся общие утверждения, которые следовало бы раскрыть более подробно или сопроводить ссылками на литературу, например:

Стр. 19: “Данный механизм согласуется с тем, что эпокси́дирование перекислотами не происходит в растворителях, которые способны препятствовать образованию водородных связей.” – О каких растворителях и примерах идет речь?

Стр. 38: “Так как механизмы взаимодействия эпоксидов с С- и N-нуклеофилами идентичны...” – Утверждение недоказуемо, и даже для каждого отдельно взятого из двух типов нуклеофилов возможны различные механизмы в зависимости от условий реакции.

Стр. 56: “Известно, что СН кислоты с активной метиленовой группой способны вступать в реакции моно- и диалкилирования в присутствии сильных депротонирующих агентов в среде апротонного растворителя.” – существует много субстратов, СН-кислотность которых позволяет проводить алкилирование в присутствии слабых оснований и в среде протонных растворителей.

6. Несколько затрудняет понимание схем шифровка заместителей, которая применяется иногда даже без необходимости, например, на схемах 45, 50, 53, 54, 57.

7. В диссертации имеется ряд неточностей изложения, которые приводят к противоречиям, например:

Стр. 24: “Установлено, что стереоселективность таких процессов является следствием образования переходного состояния типа **72**...”
Однако заголовок к соответствующему рисунку со структурой **72** сформулирован вероятно: “Предполагаемое образование водородной связи в переходном состоянии при эпокси́дировании гидроксioлефинов перекислотами”

Стр. 42: “Классический вариант взаимодействия oleфинов с карбонильными соединениями в присутствии сильных кислот, детально

исследованный Принсом [102], *не представляет интереса для препаративной органической химии* (см. схема 27)." Чуть ниже:

"*Реакция Принса нашла широкое применение в промышленном органическом синтезе* и ее механизм в классическом варианте был исследован достаточно детально."

Стр. 52: "Было показано [117], что *энергетически наиболее выгодный для последующей циклизации оксокарбениевый ион 184* образуется, когда гидроксильный и винильный заместители в ядре циклогексана находятся в экваториальных положениях. Бициклические структуры в таком случае формируются легко и с хорошими выходами. Если же гидроксильная группа находится в экваториальном положении цикла, а винильный заместитель в аксиальном положении, оксокарбениевый ион **185** характеризуется *большей энергией образования* по сравнению с ионом **184.**" В этом рассуждении смешаны энергии разных процессов, что затрудняет понимание мысли автора. Также не понятно, почему соответствующие катионы на схеме 35 обозначены как переходные состояния, а не интермедиаты.

8. В диссертационной работе имеется ряд опечаток и неудачных формулировок, например:

Стр. 16: "Для успешного завершения циклизаций диенов 41 и 43 в реакционной смеси необходимо присутствие этилена, который расходуется на *первоначальной стадии* раскрытия кольца."

Стр. 18: "Эпоксиды, образующиеся при взаимодействии олефинов с *эпоксидирующими агентами,*"

Стр. 35: "диизопропилата титана (IV)"

Стр. 56: "Также использование в качестве ключевой стадии синтеза C-7 карбоциклов реакции метатезиса терминальных олефинов *позволяет в значительной степени ограничить спектр исходных соединений и методы их синтеза* [16]."

Стр. 60: "Несколько методов, традиционно применяемых для реализации последовательности "гидролиз-декарбоксилирование" [136], не

позволили превратить соединение **3b** в нитрил **6** (табл. 3).” – однако в таблице 3 исходным соединением указано **3a**, а не **3b**.

В таблице 16 на стр. 87 в первых двух строках указано соотношение изомеров, но при этом отсутствуют значения выходов.

Стр. 93, табл. 19, стр. 98, табл. 22: “ати” вместо атм.

Стр. 5 автореферата: “Были получены *соединений смеси 7 и 8* различного состава, соотношение которых в *смеси* изменялось в зависимости от условий проведения эпексидирования”

Тем не менее, сделанные замечания не носят принципиального характера и не снижают высокую оценку научного уровня квалификационной работы. Материал диссертационной работы может быть использован при чтении курсов на химических факультетах российских ВУЗов.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 2 статьи из списка научных журналов перечня ВАК и 2 тезиса докладов на научных конференциях, которые достаточно полно отражают основное содержание диссертации.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации и ее выводы, а также научную новизну и практическую значимость проведенного исследования.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 02.00.03 – Органическая химия в частях выделения и очистки новых соединений, открытия новых реакций органических соединений и методов их исследования, развития рациональных путей синтеза сложных молекул.

Таким образом, по актуальности, новизне полученных результатов, их достоверности и практической значимости рецензируемая диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Цыбин Александр Игоревич, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент

Кандидат химических наук

(специальность 02.00.03 – Органическая химия),

научный сотрудник ФГБУН Института

органической химии имени

Н.Д. Зелинского РАН

 И.Б. Крылов

Почтовый адрес: 119991 Москва,

Ленинский пр., 47.

499-135-64-28

krylovigor@yandex.ru

Подпись И.Б. Крылов заверяю

Ученый секретарь

Кандидат химических наук

(специальность 02.00.03 – Органическая химия),

ФГБУН Института

органической химии имени

Н.Д. Зелинского РАН

Коршевец И.К.

Почтовый адрес: 119991 Москва

Ленинский пр., 47.

499-137-71-80

