

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе **Цыбина Александра Игоревича** на тему: "Синтез и реакционная способность эпоксисоединений на основе 1-фенилциклогептен-4-карбонитрила", представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия

Синтез средних карбоциклов в силу ряда особенностей, в том числе и энтропийных, представляет собой нетривиальную проблему органической химии. Это в полной мере относится к семичленным циклам, разработке методов синтеза производных которых и посвящена рецензируемая работа. Поставленная в работе задача разработки методов синтеза производных циклогептен-4-карбонитрила несомненно актуальна, поскольку семичленные циклические фрагменты широко распространены в природных и синтетических биологически активных соединениях.

В качестве удачного синтетического подхода автором было избрано использование внутримолекулярного метатезиса. Следует отметить, что метатезис, как путь синтеза карбо- и гетероциклических структур, в настоящее время набирает невиданные обороты. В литературе сведения об использовании этого метода для синтеза семичленных циклов крайне ограничены, что делает работу А.И. Цыбина пионерской и новаторской.

На первом этапе работы необходимо было синтезировать исходные диены для внутримолекулярного метатезиса. При использовании, казалось бы, тривиального процесса диалкилирования фенилацетонитрила и этилового эфира циануксусной кислоты 4-хлорбутеном-1 и 4-бромбутеном-1 сразу же чувствуется творческий почерк автора, пронизывающий всю работу. Он вызывает глубокое уважение и заключается в постоянном стремлении к оптимизации всех исследуемых процессов. Кропотливая работа по исследованию различных реакционных условий и использованию различных реагентов на всех стадиях исследования позволила автору добиваться наилучших выходов, а в сложных стереохимических случаях и самой высокой диастереоселективности.

Последующая внутримолекулярная циклизация получаемых диенов с использованием катализатора Граббса первого типа дала возможность разработать

эффективный метод синтеза циклогептен-4-карбонитрилов. При этом был сделан и обоснован очень важный вывод о том, что при эпоксицировании циклогептен-4-карбонитрилов *m*-хлорнадбензойной кислотой нитрильная группа является сильным *анти*-ориентирующим заместителем. Исследование влияния природы растворителя позволило получить при проведении реакции в бензоле очень высокий диастереомерный избыток (1*R*,4*s*,7*S*)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила (*de* 90-91%).

Здесь же следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев строение и стереохимия полученных соединений однозначно и корректно доказаны с использованием самых современных физико-химических методов, включая РСА, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрию.

Полученные в работе эпоксиды служат прекрасными исходными соединениями для дальнейших превращений. Автору удалось подобрать условия, в которых их удается раскрывать даже слабыми N-нуклеофилами для получения разнообразных аминспиртов циклогептанового ряда. Так, было установлено, что это происходит при взаимодействии (1*R*,4*s*,7*S*)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила и (1*R*,4*r*,7*S*)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила с N-нуклеофилами под действием микроволнового излучения. В этих условиях путем раскрытия эпоксидного цикла (1*R*,4*s*,7*S*)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила тиминном и аденином удалось синтезировать даже новые аналоги нуклеозидов на основе циклогептана.

Важным является и селективное восстановление нитрильной группы, так как позволяет получить соответствующие амины, которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве строительных блоков для синтеза соединений с полезной биологической активностью

Привлекает внимание разработанный в ходе исследования элегантный метод "перемещения" эпоксидной функции в цикле, использующий региоселективное дегидрогалогенирование йодгидрина.

И это далеко не полный перечень использования синтезированных эпоксидов, разработанные превращения дают возможность получения широкого круга неизвестных ранее полифункциональных производных циклогептана.

Особо следует отметить, что был разработан метод получения (1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-винилциклогептанкарбонитрила раскрытием эпоксидного цикла (1R,4S,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила литиевыми производными ацетиленом с последующим селективным восстановлением тройной связи. Это создало прекрасный субстрат для дальнейшей циклизации по Принсу-Риттеру с выходом к би- и полициклическим 8-оксабицикло[5.4.0]ундеканам. Было найдено, что молибденфосфорная и вольфрамфосфорная кислоты являются эффективными катализаторами процесса, а выходы существенно возрастает при проведении процесса под действием микроволнового излучения в водной среде.

Итак, эта прекрасная синтетическая работа увенчалась не только синтезом 45 новых перспективных производных циклогептана, но и внесла существенный вклад в химию этого нетривиального цикла.

К синтетической части работы, полученным результатам и их интерпретации никаких замечаний нет. Отмеченные недостатки касаются в основном редакторских и терминологических проблем:

1. Предпосланный обсуждению собственных результатов литературный обзор фрагментарен и связан только с тематикой исследования, а не единой идеей. В связи с этим, на мой взгляд, следовало бы отказаться от традиционного построения диссертации, а главы обзора приводить при каждом конкретном разделе обсуждения результатов.

2. В работе встречается много терминологических неточностей. Прежде всего, это следует отнести к употреблению термина "интермедиат". Автор неправильно называет интермедиатами вполне нормальные полученные в работе соединения, которые могут служить исходными структурами для дальнейших превращений. Это не имеет никакого отношения к интермедиатам, под которыми следует понимать только структуры, появляющиеся на пути реакции, которые далеко не всегда могут быть выделены.

3. Не следует употреблять словосочетания "исходные субстраты" и "промежуточные интермедиаты", что представляет собой чистой воды тавтологию.

4. В русскоязычной химической литературе не принято применять американизм "продукт" без обобщающего слова (следует писать: продукт реакции, продукт превращения, или просто соединение или вещество).

Естественно, эти замечания ни в коей мере не умаляют достоинств проделанной работы.

По тематике, методам и объектам исследования и предложенным новым научным положениям диссертационная работа А.И. Цыбина соответствует паспорту специальности научных работников 02.00.03 – органическая химия – в части: «Выделение и очистка новых соединений», «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

По всем параметрам: научному уровню, практической и научной значимости полученных результатов и их новизне исследование, выполненное А.И. Цыбиным полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, пункты 9-14) к работам по специальности 02.00.03 – органическая химия. В диссертации поставлена и успешно решена задача разработки препаративных методов синтеза эпоксисоединений на основе 1-фенилциклогептен-4-карбонитрила и исследования их реакционной способности. Автор работы – Александр Игоревич Цыбин, безусловно, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Автореферат и публикации в журналах, рекомендованных ВАК, полно и правильно отражают содержание диссертации.

Ведущий научный сотрудник
кафедры органической химии
химического факультета МГУ
им. М.В. Ломоносова, доктор
химических наук, профессор

Юровская Марина Абрамовна
119991, Москва, Ленинские
горы, дом 1, строение 3
(+7) (495) 939-53-76
e-mail: yumar@org.chem.msu.ru

Декан химического факультета
МГУ, академик РАН, профессор



В.В. Лунин