

ОТЗЫВ

на диссертационную работу **Зубрицкого Дмитрия Михайловича** «Стереоселективный синтез оксиклопропанов реакцией 1,3-циклизации и их окислительное расщепление соединениями гипервалентного иода», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

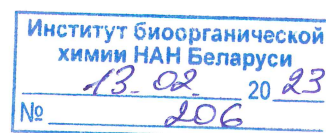
Объектом и предметом исследований диссертационной работы Зубрицкого Д.М. являются – стереоселективный синтез оксиклопропанов посредством металл-индуцируемой внутримолекулярной реакции 1,3-циклизации β -иодкетонов, их последующее взаимодействие с соединениями гипервалентного иода, направленные на получение практически значимых веществ, включая биологически активные.

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Зубрицкого Д.М. посвящена разработке стереоселективных методов получения функционально замещенных бициклических циклопропанолов из (Е)-2-алкилиденциклопентанонов, циклогексанонов, других подобных неопределенных циклических кетонов; изучению взаимодействия циклопропанолов с соединениями гипервалентного иода с целью расширения круга синтетически полезных превращений оксиклопропановых соединений; исследованию окислительной фрагментации замещенных оксиклопропанов соединениями гипервалентного иода, позволяющей получать разнообразные лактоны, смешанные ангидриды карбоновых кислот, которые могут быть использованы в качестве исходных субстратов в синтезе практически значимых соединений; разработке нового подхода к синтезу труднодоступных замещенных β -трифторметилэтилкетонов из соответствующих циклопропанолов.

Эксперименты, проведенные соискателем, выполнены на высоком уровне с использованием различных подходов к органическому синтезу, современного оборудования. Трактовка обнаруженных закономерностей протекания реакций проводилась в соответствии с общепринятыми представлениями о механизмах органических реакций и данными современных научных публикаций.

На основании анализа содержания диссертационной работы, автореферата, опубликованных результатов, направлений научных тематик и программ, в рамках которых соискателем выполнялись научные исследования, считаю, что работа Зубрицкого Д.М. полностью соответствует отрасли «химические науки» и паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия.



Актуальность темы диссертации

Актуальность диссертационной работы Зубрицкого Д.М. не вызывает сомнений. Она обусловлена научной и практической значимостью замещенных циклопропанов в тонком органическом синтезе. Как следствие, актуальность циклопропанолов подтверждается активным использованием их в синтезах различных полезных соединений, которые опубликованы отечественными и зарубежными исследователями в научной литературе. Хотя с увеличением степени замещенности циклопропанового кольца, увеличивается разнообразие их синтетических превращений, к моменту начала выполнения соискателем диссертационного исследования методы синтеза полизамещенных циклопропанолов, в частности, замещенных бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов, не были изучены и описаны в достаточной степени.

Вместе с этим, в современном органическом синтезе большое значение приобрели соединения гипервалентного иода, которые являются мягкими окислителями и переносчиками функциональных групп и имеют несомненные преимущества перед традиционными окислителями на основе тяжелых металлов: низкая токсичность, отсутствием негативного воздействия на окружающую среду, что привлекательно с позиций концепции «зеленой химии». Кроме того, эти реагенты отличаются высокой стабильностью при хранении, простотой в обращении, реакции с их участием, как правило, обычно протекают в мягких условиях. Как сами реагенты, так и предшественники для их синтеза часто коммерчески доступны.

Следует отметить, что взаимодействие оксидов циклопропанов с соединениями гипервалентного иода к моменту работы соискателя над диссертационным исследованием было изучено недостаточно полно. По этой причине, актуальность выбранной темы и объектов исследования не вызывает никаких сомнений.

Проведенные исследования соответствуют перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь, являются частью плановых исследований кафедры органической химии Белорусского государственного университета.

Степень новизны результатов и научных положений, выносимых на защиту

Основные научные результаты диссертации, выносимые на защиту, получены впервые, опубликованы автором в профильных рейтинговых журналах, что определяет их научную новизну.

К наиболее значимым в научном плане результатам относятся следующие:

– усовершенствованный метод стереоселективного синтеза замещенных бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов. Метод позволил достичь существенно больших выходов целевых продуктов и диастереоселективности реакции

их образования;

– исследование фрагментации замещенных бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов и иных циклопропанолов под действием [бис(ацилокси)иодо]бензолов и разработка методов синтеза из них насыщенных и стереохимически чистых непредельных лактонов и смешанных ангидридов карбоновых кислот. Это расширило перечень синтетически полезных превращений циклопропанолов и круг продуктов, образующихся из них при взаимодействии с соединениями гипервалентного иода;

– предложенная новая схема синтеза основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (*Tuta absoluta*), в которой предложен эффективный способ формирования (3*E*)-двойной углерод-углеродной связи в молекуле;

– разработанный новый подход к синтезу замещенных β-трифторметилэтилкетонов из легко доступных замещенных циклопропанолов.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов, обоснованность выводов и рекомендаций, изложенных в диссертационной работе Зубрицкого Д. М. не вызывает сомнений. Все результаты диссертационного исследования соискателя и сформулированные выводы являются научно обоснованными и достоверными. Они были получены с использованием современных методов органического синтеза, современных физических методов исследования (ЯМР- и ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, хроматографические методы). В тексте диссертации полученные результаты подробно обсуждены и подкреплены данными инструментальных методов исследования. Протоколы методик синтеза описаны полно и с достаточным количеством деталей, необходимых для надежной воспроизводимости результатов. Экспериментальная часть показывает высокий уровень подготовки и квалификации автора. Сделанные заключения и рекомендации базируются на корректном анализе большого объема полученных собственных экспериментальных данных, сведений из литературных источников и четко аргументированы. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений: основные результаты опубликованы в авторитетных отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, а также широко представлены на международных конференциях.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации

Полученные соискателем результаты представляют научную ценность для химиков-органиков, занимающихся разработкой методов синтеза органических соединений, представляющих практический интерес.

Научно значимыми являются результаты всего комплекса исследований соискателя, среди которых следует выделить:

- реакцию восстановительной 1,3-циклизации β -иодкетонов в присутствии эквимолекулярных количеств триизопропоксититан(IV) хлорида, позволяющую улучшить выход и диастереоселективность образования соответствующих бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов. Эффективность превращения продемонстрирована на примере синтеза алкалоида капсаицина – действующего начала жгучих перцев рода *Capsicum*;
- разработанный метод синтеза насыщенных и стереохимически чистых непредельных лактонов из 1-(ω -гидроксиалкил)циклопропан-1-олов и (*n*+3)-гидроксиалкилзамещенных бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов соответственно. Эффективность разработанного метода проиллюстрирована на примере синтеза природного макролактона (*R*)-(+)-рецифеиолида;
- метод получения смешанных ангидридов карбоновых кислот из оксидциклопропанов, который заключается в их взаимодействии с [бис(ацилокси)иодо]бензолами в апротонном растворителе;
- разработанный подход с использованием высокодистереоселективного образования экзо-6-(2-(бензилокси)этил)бицикло[3.1.0]гексан-1-ола и его последующей окислительной фрагментации к стереоселективному синтезу основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (*Tuta absoluta*);
- предложенный метод превращения оксидциклопропанов в замещенные β -трифторметилэтилкетоны, который заключается в их раскрытии реагентом Тогни в присутствии хлорида меди(I).

Практическая, экономическая и социальная значимость работы определяется, прежде всего, высоким потенциалом биологической активности синтезированных соединений. Разработанные соискателем методы могут быть использованы для получения природных и практически полезных соединений, что продемонстрировано на примере стереоселективных синтезов капсаицина, (*R*)-(+)-рецифеиолида, а также основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (*Tuta absoluta*). К работе соискателем прилагается отчет об использовании синтезированного компонента феромона для контроля численности карантинного насекомого-вредителя. Способ синтеза смешанных ангидридов из циклопропанолов открывает удобный путь превращения их в различные классы соединений (непредельные и насыщенные лактоны, амиды, сложные эфиры), которые могут иметь как самостоятельную ценность в качестве природных соединений, так и являться полезными интермедиатами в синтезах биологически активных продуктов. Разработанный метод введения трифторметильной группы в углеродный скелет молекулы посредством расщепления циклопропанолов реагентом Тогни может быть полезен в синтезе лекарственных и биологически активных соединений.

Следует добавить, соискателем разработан новый подход к синтезу основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (*Tuta absoluta*) – опасного карантинного вредителя томатов. Согласно ре-

результатам проведенных полевых испытаний, полученный соискателем феромон не уступает импортным аналогам производства России и Молдовы, использованным для сравнения, и был рекомендован к государственной регистрации (феромонный препарат «Тутвабат»).

Таким образом, результаты диссертации Зубрицкого Д. М. имеют несомненную практическую, экономическую, социальную значимость и реальные перспективы дальнейшего развития. Данные, полученные диссертантом, могут найти применение в научных учреждениях, занимающихся органическим синтезом, в частности, в Институте физико-органической химии НАН Беларуси, Институте биоорганической химии НАН Беларуси, Белорусском технологическом университете, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования соискателя (6 статей) опубликованы в международной рецензируемой научной литературе химического профиля, соответствующей пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь и включающей такие авторитетные издания как Chemical Communications, Organic Letters. Кроме того, полученные результаты неоднократно апробированы на различных конференциях и симпозиумах, проходивших в России, Латвии, Венгрии (4 тезиса докладов конференций). Общее количество опубликованных страниц 54 (6.8 авторских листа). Публикации результатов диссертационной работы удовлетворяет требованиям ВАК, в статьях раскрыты основные положения и выводы, изложенные в диссертации.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК.

Работа состоит из перечня сокращений и (или) условных обозначений, введения, общей характеристики работы, трех глав, заключения, библиографического списка и приложения. Диссертация изложена на 152 страницах и содержит 17 рисунков на 4 страницах, 27 таблиц на 8 страницах, 116 схем на 25 страницах, библиографический список (включающий 281 процитированную работу и 10 публикаций соискателя) на 21 странице и приложение на 4 страницах. Обсуждение результатов проведено лаконично, корректно и аргументировано, сопровождается необходимыми ссылками на литературные источники, схемами превращений, рисунками и таблицами. Оформление диссертационной работы и автореферата соответствует требованиям ВАК Беларуси. Автореферат информативен, полностью и корректно отражает сущность проведенного диссертационного исследования.

Замечания по диссертации

По содержанию и изложению работы имеется ряд замечаний.

1. Диссертационная работа включает обилие и множество, несомненно, очень интересного и ценного экспериментального материала, проиллюстрированного 116 схемами различных химических превращений. Однако в тексте имеются отдельные неточности, опечатки. Вызывает нарекание нумерация соединений в диссертации и автореферате, затрудняющая изучение работы и сопровождающаяся иногда несовпадениями номерных обозначений соединений, схем (стр. 68, 75, 79-80, 81, 90, 92). Имеются примеры некорректного использования химической терминологии – « β -трифторметилкетоны вместо замещенных β -трифторметилэтилкетонов». В некоторых схемах отсутствуют обозначения радикалов, присутствуют другие неточности.

2. По моему мнению, следует избегать подобных выражений как «ключевой фрагмент финальной молекулы – стр. 84, сложный эфир гидроксикислоты – стр 71».

Указанные замечания не касаются сущности работы, носят характер рекомендаций и не меняют общую положительную оценку диссертационной работы, которая является завершенным исследованием, выполненным в актуальной области на высоком научном уровне. По объему выполненных исследований, достоверности, научной и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов работа и квалификация ее автора – Зубрицкого Дмитрия Михайловича соответствует ученой степени кандидата химических наук.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата химических наук

Диссертационная работа Зубрицкого Д. М. является законченной научно-исследовательской работой, посвященной стереоселективному синтезу оксикicloпропанов реакцией 1,3-циклизации, их окислительному расщеплению соединениями гипервалентного иода и изучению практической значимости продуктов реакций.

Соискатель принимал непосредственное участие в формулировании задач исследования, проведении анализа научной и патентной литературы по теме диссертационной работы, в выполнении эксперимента, анализе и интерпретации полученных результатов, в подготовке публикаций и представлении результатов исследований на конференциях. Содержание диссертации, характер поставленных задач, уровень обсуждения, научная и практическая значимость полученных результатов, а также стиль их изложения позволяют сделать вывод о том, что научная квалификация автора – Зубрицкого Д. М. – соответствует ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заключение

По объему выполненных исследований, достоверности, научной и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов диссертационная работа «Стереоселективный синтез оксикклопропанов реакцией 1,3-циклизации и их окислительное расщепление соединениями гипервалентного иода» соответствует требованиям ВАК и заслуживает высокой оценки, а ее автор Зубрицкий Дмитрий Михайлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия в соответствии с требованиями пп. 19 и 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» за совокупность новых научно обоснованных теоретических и экспериментальных результатов, **включающих:**

– усовершенствованный метод стереоселективного синтеза замещенных бицикло[*n.1.0*]алкан-1-олов путем восстановительной 1,3-циклизации β -иодкетонів и его использование в эффективных схемах синтеза природных соединений (капсаицин, а также основной компонент полового феромона томатной минирующей моли *Tuta absoluta*, который нашел практическое применение в полевом мониторинге этого вредителя, внесенного в перечень карантинных объектов Республики Беларусь);

– метод превращения циклопропанолов в смешанные ангидриды при окислении [бис(ацилокси)иодо]бензолами и его применение в синтезе макроциклических лактонов (в частности, (*R*)-(+)-рецифеиолида) и направленном синтезе биологически активных соединений;

– новый подход получения замещенных β -трифторметилэтилкетонов путем медь-катализируемого взаимодействия циклопропанолов с реагентом Тогни (1,3-дигидро-3,3-диметил-1-трифторметил-1,2-бензидоксолом),

что в совокупности существенно обогащает химию и синтетическое применение циклопропановых соединений, вносит значительный вклад в развитие органической химии и имеет важное значение для разработки новых подходов к синтезу биоактивных веществ для медицины и агрохимии.

Официальный оппонент
доктор химических наук, профессор
профессор кафедры органической
химии Учреждения образования
«Белорусский государственный
технологический университет»



В.С. Безбородов

