

ОТЗЫВ

официального оппонента диссертации

ОРЛА АЛЕКСАНДРА СТАНИСЛАВОВИЧА

на тему **«Синтез карбо- и гетероциклических соединений на основе функционально замещённых циклогекс-2-енонов»**

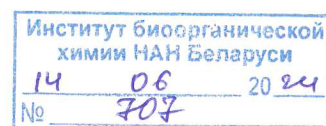
на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03- органическая химия

Диссертационная работа Орла А.С. выполнена на кафедре органической химии факультета технологии органических веществ учреждения образования «Белорусский государственный технологический университет» (БГТУ) и является законченным, целостным исследованием, посвященным разработке методов синтеза ранее не описанных замещённых циклогекс-2-енонов, которые могут быть использованы в качестве предшественников карбо- и гетероциклических соединений.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг. (пункт 2 «Химический синтез и продукты» (постановление Совета Министров № 190 от 12 марта 2015 г.)) и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг. (пункт 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства» (Указ Президента Республики Беларусь № 156 от 7 мая 2020 г.)). Диссертационная работа является частью плановых исследований кафедры органической химии Белорусского государственного технологического университета, выполненных в рамках ГПНИ «Материаловедение, новые материалы и технологии» на 2021-2025 гг., подпрограмма «Физика конденсированного состояния и создание новых функциональных материалов и технологий их получения», задание 1.13 «Разработка методов синтеза жидкокристаллических (ЖК) соединений с широким спектром практического использования. Исследование свойств полученных соединений и ЖК композиций на их основе» (№ гос. рег. 20212213); проекта Министерства образования Республики Беларусь ГБ 18-068 «Синтез полиненасыщенных циклических кетонов» (№ гос. рег. 20180551); проекта БРФФИ X20M-054 «Получение новых биологически активных бензоконденсированных азолов» (№ гос. рег. 20201078).

В диссертационной работе Орла А.С. представлены новые научные теоретические и экспериментальные результаты исследования по синтезу ранее не описанных алкил-, алкенил-, алкинилзамещённых циклогекс-2-енонов, а также 6-(β-ароилэтил)циклогекс-2-енонов – ключевых предшественников в синтезе карбо- и гетероциклических соединений; предложен новый подход к синтезу производных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она; разработан простой и удобный метод синтеза новых производных бензофурана; предложен механизм реакции циклоароматизации; разработан метод синтеза 1,2,6-тризамещённых индолов из 6-пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов.

Диссертантом самостоятельно выполнена большая по объёму и сложности экспериментальная работа, которая свидетельствует о высокой профессиональной квалификации автора в области органической химии.



Оценка диссертации по существу:

1. Соответствие диссертации специальностям и отраслям науки, по которым она представлена к защите.

По предмету и методам исследования, а также типу решаемых задач диссертация Орла А.С. полностью соответствует отрасли «Химические науки» и паспорту специальности 02.00.03 - Органическая химия: установление структуры, изучение строения и свойств органических соединений с использованием химических, физико-химических и физических методов исследования и теоретических расчетов; изучение реакционной способности и механизмов реакций органических соединений; новые реакции органических соединений и методы их исследования; методы органического синтеза, его теория и практика, рациональные и практические подходы к получению органических соединений различных классов.

2. Актуальность темы диссертации.

Настоящая работа посвящена разработке подходов к получению полициклических систем, где в качестве синтетической основы используются циклогекс-2-еноны, содержащие аллильный, пропаргильный или β -ароилэтильный заместители. Используя реакции с участием циклогекс-2-енонового фрагмента и функциональных групп боковых заместителей, автор разработал методы конструирования скелета бицикло[3.3.1]нона, индола и бензофурана – ключевых структурных фрагментов многих природных и синтетических соединений с разнообразной биологической активностью. Таким образом, рассмотренная в данной работе селективная и направленная трансформация циклогекс-2-енонов в карбобициклические, а также окса- и аза-бензоконденсированные гетероциклические системы является актуальной в теоретическом и практическом плане задач, решенной в диссертационной работе Орла А.С.

3. Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на ее публичную защиту.

Основные результаты, представленные в диссертационной работе, являются новыми или впервые полученными и способствуют углублению представлений о синтезе ранее не описанных алкил-, алкенил-, алкинилзамещённых циклогекс-2-енонов – ключевых предшественников в синтезе карбо- и гетероциклических соединений. В работе впервые предложен новый подход к синтезу производных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она внутримолекулярной кислотнo-катализируемой альдольно-кетоновой конденсацией 6-(β -ароилэтил)циклогекс-2-енонов. Разработан простой и удобный метод синтеза новых производных 1-бензофурана, разработан метод синтеза 1,2,6-тризамещённых индолов из 6-пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов и первичных аминов, включающий нуклеофильное присоединение, циклизацию и ароматизацию.

4. Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Все экспериментальные результаты получены с использованием комплекса взаимодополняющих физических, физико-химических и химических методов. Методы обработки первичных экспериментальных данных корректны, все научные положения, утверждения и выводы четко сформулированы, логически обоснованы, подтверждены результатами эксперимента и необходимым образом увязаны с литературными данными, в связи с чем их обоснованность и достоверность не вызывает сомнений.

5. Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию.

Научная значимость работы состоит в конкретных результатах диссертации, которые являются вкладом соискателя в разработку новых методов тонкого органического синтеза.

Практическая значимость работы определяется разработанными методами и препаративными методиками получения новых замещённых циклогекс-2-енонов, производных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она, 2-иодметилбензофуранов и бензофуранов, а также 1,2,6-тризамещённых индолов, которые могут представлять как самостоятельную ценность для медицинской химии, так и быть полезными полупродуктами для органического синтеза.

6. Опубликованность результатов диссертации в научной печати.

Основные результаты диссертации опубликованы в печати и представлены 10 научными работами, в том числе 3 статьями в рецензируемых научных журналах и тезисах 7 докладов на научных конференциях, а также 2 патентами.

Научные публикации автора достаточно полно отражают содержание диссертации. Материалы диссертационной работы апробированы на различных научных конференциях.

7. Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК.

Диссертационная работа состоит из введения, перечня условных обозначений, общей характеристики работы, пяти глав основной части, заключения, библиографического списка и приложения. Диссертация изложена на 117 страницах, содержит 9 рисунков и 67 схем. Список использованных источников состоит из библиографического списка, который включает 186 наименований, и 12 публикаций соискателя учёной степени.

Обзор литературы (33 страницы текста диссертации) дает достаточно полную информационную картину по теме диссертации и акцентирует внимание на существующих проблемах обсуждаемой темы.

Аннотация полностью отражает все основные результаты диссертационной работы. Диссертация оформлена в соответствии с правилами ВАК РФ.

8. Замечания по диссертации.

Диссертация и автореферат написаны на грамотном научном языке с небольшим количеством ошибок и опечаток. И, всё-таки, есть некоторые замечания не критического характера.

Исследование выполнено в частности, в рамках задания «Разработка методов синтеза жидкокристаллических (ЖК) соединений с широким спектром практического использования. Исследование свойств полученных соединений и ЖК композиций». В работе упоминается способность существования исследованных соединений в жидкокристаллической форме и сказано, что создание новых ЖК-материалов является одной из наиболее важных сфер применения циклогекс-2-енонов. Однако в самом диссертационном исследовании об этом нет ни слова.

Огорчает некоторая неаккуратность, можно сказать, «расхлябанность» диссертанта в отношении проводимых экспериментов:

- гидролиз сложного эфира объясняется присутствием воды в использованной щёлочи. Целесообразно было бы использовать безводную щёлочь и сравнить результаты;

- С.56: «возможно для проведения реакции использовался диоксан, содержащий значительное количество спиртов» и далее «очевидно, что диоксан, который использовался для проведения реакций, не содержал примесей спиртов, также очевидно, что иодистый калий не проявляет восстановительных свойств в данной реакции».

Не ясно, почему эти утверждения «очевидны»;

- если выдвинуто предположение, целесообразно было бы использовать чистый диоксан и диоксан, в который добавлены спирты, и затем сравнить полученные результаты?

- то же касается проведения реакций дигидроиндолов в присутствии воздуха и их возможной ароматизации (с.61-62);

- несоответствие ЯМР-спектров ожиданиям объясняется возможным наличием в дейтерохлороформе кислотных примесей.

Целесообразно было бы использовать незакисленный дейтерохлороформ и сравнить результаты;

- с.65: «Взаимодействие енона 12d с п-толуидином 24a сопровождалось сильным осмолением, что привело к снижению выхода». Целесообразно было бы провести ту же реакцию при пониженной температуре и сравнить выходы.

Неоднократно в тексте используются обороты «следует избегать», «не следует применять», «следует проводить», что немного раздражает. На мой взгляд, диссертационное исследование должно излагать не методические рекомендации, а результаты и их анализ, на основании которых читатель сам решит, что ему следует (не)делать.

С.55: «Производные бензофурана обнаружены в разнообразных природных источниках, на основе соединений, содержащих бензофурановую систему, создан ряд синтетических лекарственных препаратов нового поколения».

Хотелось бы увидеть конкретные названия препаратов и их назначение и(или) ссылки.

Сделанные замечания ни в коей мере не умаляют значимость полученных автором результатов, не затрагивают сущности работы, носят, в основном, рекомендательный характер и не влияют на положительное впечатление от рукописи и на высокую оценку ее научного и практического значения.

9. Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.

Диссертационная работа Орла Александра Станиславовича на тему «Синтез карбо- и гетероциклических соединений на основе функционально замещённых циклогекс-2-енонов» по выбору направления исследований, актуальности решаемых проблем, научной новизне и практической значимости результатов соответствует требованиям п.п. 20, 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», является завершённым трудом и подтверждает высокую научную квалификацию автора.

На основании проведенного анализа материала диссертации, автореферата и публикаций соискателя считаю возможным присуждение Орлу Александру Станиславовичу ученой степени кандидата химических наук за новые научно-обоснованные результаты, включающие

- получение ранее не описанных алкил-, аллил-, пропаргил-, β -ароилэтилзамещённых циклогекс-2-енонов; синтез замещённых циклогекс-2-енонов с использованием взаимодействия солей (оснований) Манниха с производными ацетоуксусного эфира или региоселективным моноалкилированием циклогекс-2-еноновой системы; направленную модификацию циклогекс-2-енонового фрагмента по положениям 2 и 6;
- новый подход к синтезу производных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она внутримолекулярной кислотно-катализируемой альдольно-кетоновой конденсацией 6-(β -ароилэтил)циклогекс-2-енонов;
- новый метод синтеза ранее не описанных производных 1-бензофурана на основе трансформации аллилзамещённых циклогекс-2-енонов под действием иода;
- метод синтеза ранее не описанных 1,2,6-тризамещённых индолов из 6-пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов и первичных аминов.

Проведенное соискателем исследование в совокупности вносит существенный вклад в развитие органической химии и смежных дисциплин как в фундаментальном плане, так и практически, открывая новые подходы и возможности синтеза карбо- и гетероциклических соединений на основе функционально замещённых циклогекс-2-енонов.

Официальный оппонент
заведующий лабораторией химии биоконъюгатов
ИФОХ НАН БЕЛАРУСИ,
кандидат химических наук, доцент

 В.В. Шманай

