

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу ОРЛА Александра Станиславовича «Синтез карбо- и гетероциклических соединений на основе функционально замещенных циклогекс-2-енонов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Основания Манниха, ацетоуксусный эфир, индол, циклогексенон, бензофуран - эти слова знакомы каждому химику-органику со студенческой скамьи. Все эти вещества, их синтез и трансформации можно найти в любом практикуме по органической химии. Невероятное число специалистов приложили руку к развитию химии таких веществ за бурную эпоху структурной химии. Трудно представить, что здесь, в этой бесплодной и уже опустошенной пустыне можно найти какие-либо крупинцы нового знания. С такой мыслью я начал изучение этой работы. Чтение литературного обзора еще более укрепило меня в этой мысли. Однако Александр Станиславович смог меня удивить. Он нашел действительно оригинальные и новые вещи и действительно заслуживает искомой степени кандидата наук.

В оппонируемой работе последовательно изучаются 4 проблемы:

1. Разработка и оптимизация реакции между ацетоуксусным эфиром и основаниями Манниха с селективным формированием алкил-, алкенил-, алкинилзамещённых циклогекс-2-енонов;
2. превращение диарилзамещенных циклогексенонов в бициклонадиеноны;
3. синтез бензофуранов из аллилциклогексенонов;
4. синтез трехзамещенных индолов из пропаргилциклогексенонов.

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

Цель, задачи, объект и методы исследования диссертационной работы Орла А. С. соответствуют паспорту по специальности 02.00.03 – органическая химия – области химической науки, предметом которой является структура, направленный синтез и



реакционная способность органических соединений, являющихся по своему строению соединениями углерода (*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; теоретическое и экспериментальное исследование зависимостей между строением и свойствами органических соединений; новые реакции органических соединений и методы их исследования, стереохимические закономерности протекания реакций*).

На основании анализа содержания диссертационной работы, автореферата, опубликованных научных результатов и задания программы, в рамках которой выполнялись научные исследования, можно сделать вывод, что работа Орла А. С. соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия» и отрасли науки – химия.

## **2. Актуальность темы диссертации**

Современный подход к решению задач в органической химии подразумевает ориентацию на ценность конечного продукта для какой-либо отрасли народного хозяйства. При этом процесс должен включать минимальное число стадий с высоким выходом на каждой для исключения процессов очистки. Крайне желательно, чтобы субстраты, реагенты и растворители были доступны и отличались невысокой стоимостью. Иными словами, синтез должен быть экономичным и ресурсосберегающим и приводить к соединениям обладающих определенными полезными свойствами. Представленная работа соответствует именно таким требованиям и, следовательно, тема работы является актуальной.

Диссертационная работа соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь (2016-2020 гг. пункт 2 «Химический синтез и продукты» и 2021-2025 гг. пункт 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства») и выполнялась в рамках ГПНИ «Материаловедение, новые материалы и технологии» на 2021–2025 г., 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».

### **3. Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту.**

Основные научные результаты диссертационной работы Орла А. С., выносимые на защиту, являются новыми.

К таковым относятся:

1. Синтез ранее неизвестных алкил-, алкенил-, алкинилзамещённых циклогекс-2-енонов – ключевых интермедиатов в синтезе карбо- и гетероциклических соединений.
2. Новый подход к синтезу диарилпроизводных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она осуществляемый через внутримолекулярную альдольно-кетоновую конденсацию 6-(β-ароилэтил)циклогекс-2-енонов.
3. Формирование производного хромана при осуществлении альдольно-кетоновую конденсации циклогекс-2-енона с фторарильным фрагментом.
3. Метод синтеза новых производных бензофурана на основе трансформации аллилзамещённых циклогекс-2-енонов под действием йода.
4. Метод синтеза 1,2,6-тризамещённых индолов из 6-пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов и первичных аминов.

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

Научные положения и выводы, представленные в диссертации Орла А.С., достоверны и базируются на экспериментальном материале, полученном с применением современных физико-химических методов исследования структуры (ЯМР и ИК спектроскопия, масс-спектрометрия в ряде случаев) и состава (элементный анализ). Предложенные пути формирования продуктов и частицы, предполагаемые как интермедиаты, вполне согласуются с современными представлениями о ходе течения таких реакций и могут быть приняты в качестве доказательства.

Обработка и обсуждение полученных результатов выполнена корректно, с использованием собственных экспериментальных данных и сведений из литературных источников, выводы аргументированы, обоснованы и не вызывают сомнений.

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

Научная значимость данной диссертационной работы состоит во вполне очевидном факте – в результате выполненного исследования автором предлагается ряд новых методов и методик, таких как способы синтеза 3,6-дизамещенных циклогексенонов, бензофуранов, замещенных индолов, мостиковых циклоенонов. Общий характер предложенных трансформаций и высокий выход продуктов позволяет широко использовать данные превращения в препаративной органической химии. В процессе работы установлены также критерии и факторы структуры субстратов, влияющие на выход продуктов и направление протекания реакции.

В практическом плане предложенные диссертантом наработки (в том числе подтвержденные патентами) могут быть использованы для получения целого ряда малодоступных алкенил- и алкинилзамещенных циклогекс-2-енонов, являющихся предшественниками соединений с высокой биологической активностью. Продукты трансформации циклоенонов (индолы, бензофураны и др. описанные в работе соединения) могут представлять самостоятельную ценность, как для медицинской химии, так и быть полезными полупродуктами для органического синтеза, в частности, для получения противоаритмических препаратов (аналогов амиодарона и дронедарона), нестероидных противовоспалительных препаратов (аналогов индометацина и клометацина).

Полученные результаты и разработанные методики могут быть адаптированы для учебного процесса на кафедрах органической химии учреждений образования, например, при изучении реакций алициклических соединений, получения производных ненасыщенных кетонов, дикарбонидных и гетероциклических соединений.

## **6. Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

Основные результаты диссертационной работы Орла А. С. изложены в 10 печатных работах, в том числе в 3 статьях в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» и 7 тезисов докладов научных конференций. Результаты исследований стали предметом 2 патентов РБ. Общий объем опубликованных материалов составляет 3.1 авторских листа. Опубликованные материалы и автореферат диссертации в

полной мере отражают содержание работы и сделанные в ней выводы.

## **7. Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертация и автореферат оформлены согласно требованиям пункта 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», уровень оформления высокий, с минимальным количеством неточностей.

Диссертация состоит из перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, трех глав основной части, заключения и библиографического списка.

Полный объем диссертации составляет 117 страниц. Библиографический список содержит 198 наименований, включая 10 публикаций и 2 патента соискателя.

Обзор литературы посвящен анализу методов синтеза замещённых циклогекс-2-енонов, производных бицикло[3.3.1]нонана и синтезу гетероциклов из  $\gamma,\delta$ -ненасыщенных кетонов, т.е. - тому кругу проблем, решением отдельных аспектов которых является данная диссертация. В экспериментальной части изложены методики проведения экспериментов, характеристики оборудования и физико-химические характеристики синтезированных соединений (Т. пл. кристаллических соединений, данные ЯМР-, ИК-спектроскопии и элементного анализа). Обсуждение собственных результатов проведено полно и сопровождается необходимыми ссылками на литературные источники (в диссертации соискателем приводятся ссылки с указанием авторов и источников, материалы которых он использует; приводятся ссылки на собственные публикации). Библиографический список выполнен в соответствии с требованиями ГОСТ.

### **Замечания по диссертации.**

Существенных замечаний нет. В тексте имеются редкие технические ошибки (напр. на стр. 17). В экспериментальной части следовало бы использовать в большей степени масс-спектрометрию для характеристики продуктов. В работе данные масс-спектрометрии представлены лишь в нескольких примерах. В то же время данные ИК-спектроскопии приведены для многих веществ, что отрадно, поскольку уже стало традицией игнорирование ИК-спектроскопии в диссертационных работах. Для кристаллических веществ не указан растворитель, использованный для кристаллизации. Регистрация спектров ИК и масс-спектров для соединений 26ап и 26ао сняло бы вопрос о наличии/отсутствии гидроксильной функции у данных соединений.

**В процессе изучения диссертации возникли следующие вопросы:**

1. Касаясь синтеза 2-аллилзамещенных циклогексенонов. Рассматривался ли вариант применения органических оснований типа DABCO, используемых в реакции Бейлиса-Хиллмана с аллилгалогенидами, для получения продуктов типа 13а?
2. Возможно ли образование продуктов типа 1 при использовании непосредственно ненасыщенных кетонов, а не их производных - оснований Манниха?
3. Рассматривалось ли влияние заместителя по эфирной группе ацетоуксусного эфира на выход реакции. Возможно ли ожидать какой-либо эффект?
4. Использовали ли (или планировали использовать) 2-алкил(арил)замещенные ацетоуксусные эфиры для синтеза аналогов соединения 1 (выход, селективность)?
5. Известны ли Вам примеры присутствия 4,6-диарилзамещённых бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-онов как фрагмента структуры природных или практически ценных соединений?

#### **8. Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Научная квалификация Орла Александра Станиславовича полностью соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к соискателям учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. Это подтверждается личным вкладом соискателя, включая подготовку и проведение эксперимента, анализ и интерпретацию экспериментальных данных, подготовку научных публикаций, написание и оформление диссертации. Выполненная работа характеризует автора как сформировавшегося исследователя, обладающего необходимыми знаниями и умениями для самостоятельной научной работы.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Орла Александра Станиславовича представляет собой законченное исследование и по актуальности, научной новизне, практической значимости научных результатов в полной мере удовлетворяет требованиям «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь». Считаю, что Орёл А.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия» за новые научно-обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, **включающие:**

1 синтез серии ранее неизвестных алкил-, аллил-, пропаргил-,  $\beta$ -ароилэтилзамещённых циклогекс-2-енонов, основанный на использовании двух принципиально различных подходов: взаимодействию солей/оснований Манниха с производными ацетоуксусного эфира или региоселективном моноалкилировании циклогекс-2-еноновой системы;

2 разработку нового подхода к синтезу производных бицикло[3.3.1]нона-3,6-диен-2-она на основе внутримолекулярной кислотнo-катализируемой альдольно-кетоновой конденсации 6-( $\beta$ -ароилэтил)циклогекс-2-енонов;

3 разработку простого и удобного метода синтеза новых производных 1-бензофурана путем трансформации аллилзамещённых циклогекс-2-енонов под действием иода;

4 разработку рационального метода синтеза ранее неописанных 1,2,6-тризамещённых индолов из 6-пропаргилзамещённых циклогекс-2-енонов и первичных аминов, включающего нуклеофильное присоединение, гетероциклизацию и ароматизацию под действием кислорода воздуха,

что, в совокупности, вносит существенный вклад в развитие химии карбо- и гетероциклических соединений и открывает путь к новым замещённым бензофуранам и индолам путем трансформации циклогекс-2-енонов.

Официальный оппонент  
доктор химических наук

А.В. Барановский

