

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу ЯНКИНА Андрея Николаевича «СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ В СВОЕМ СОСТАВЕ АРИЛАМИДНЫЕ ГРУППЫ, И ИХ СВОЙСТВА», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Актуальность темы исследования. Циклогексаноновый фрагмент является структурной основой различных природных и синтетических органических веществ, представляющих интерес для практического использования в медицине, сельском хозяйстве и других сферах деятельности. Кроме того, производные циклогексанонов на протяжении нескольких десятилетий привлекают внимание химиков-органиков благодаря своей высокой реакционной способности в различных типах превращений. Широкие перспективы в этом аспекте открывает использование циклогексанонов в весьма популярных в современной методологии органического синтеза многокомпонентных процессах.

Андрей Николаевич отлично чувствует эти тенденции и предлагает использовать многокомпонентные каталитические процессы для развития химии циклогексанонов и разработки таких синтетических подходов, которые бы позволяли однозначно и целенаправленно осуществить получение новых органических соединений с целью последующего изучения возможностей их практического использования, например, в медицине. Таким образом, как с теоретической, так и с практической точки зрения поставленные в данном научном исследовании цели и задачи являются весьма важными и их актуальность не вызывает сомнений.

Характеристика диссертационной работы. Диссертационная работа Янкина А.Н. изложена на 178 страницах машинописного текста, содержит 12 страниц приложений, в которых приведены спектральные данные некоторых основных соединений, полученных в ходе исследования. Работа написана в традиционной для представления научных результатов форме и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание выполненных исследований с обсуждением результатов, экспериментальную часть, заключение и список литературы. Последний включает 187 источников, из которых 120 – на русском языке.

В обзоре литературы, базирующемся на данных, опубликованных в международных и российских периодических изданиях, автор рассматривает вопросы, связанные с методами получения, особенностями химического строения и синтетическим потенциалом по отношению к нуклеофильным и электрофильным агентам функционализированных производных циклогексанонов. Также уделяет внимание некоторым аспектам физиологического действия данного класса соединений. В целом раздел создает благоприятное впечатление глубиной проработки, четкостью и логичностью

изложения материала, выполняет свою задачу, позволяя подчеркнуть значимость поставленных в исследовании целей.

Методы химического синтеза, использованные в работе, соответствуют сформулированным диссертантом задачам исследования. Достигнутые результаты описаны подробно, аргументированно и достаточно логично. Цели последующих экспериментов в большинстве случаев вытекают из результатов предыдущих, что позволяет характеризовать работу в целом как хорошо спланированную и логически выстроенную.

Экспериментальная часть выполнена на достаточно хорошем синтетическом уровне. Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений, так как для доказательства структуры полученных соединений автор привлекает широкий арсенал современных физико-химических методов анализа и идентификации органических соединений: масс-спектрометрию, ЯМР и ИК-спектроскопию, рентгеноструктурный анализ. Дополнительно следует подчеркнуть, что для достоверного отнесения сигналов протонов и углеродов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C в работе используется комплексный анализ двумерных гетероядерных спектров.

Таким образом, обоснованность и достоверность научных выводов, сформулированных в диссертации, определяется глубокой теоретической проработкой рассматриваемых вопросов, квалифицированным анализом полученных экспериментальных данных в совокупности с использованием современных физико-химических методов анализа, и подтверждается конкретной апробацией на научных конференциях по органической химии.

Основное содержание диссертационной работы достаточно полно отражено в 16 научных работах общим объемом 6,33 п.л. (авт. 4,42 п.л.), в том числе 8 работ опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Автореферат в полной мере отражает основные положения и выводы, содержащиеся в диссертации.

Научная новизна и значимость исследования и полученных результатов. Несмотря на то, что первые синтезы β -циклокетолов были предприняты более 130 лет назад и уже 30 лет прошло с тех пор, как впервые была установлена важная роль основного катализа в данном процессе, их изучение по-прежнему остается притягательным для химиков-органиков. Данная работа великолепным образом это демонстрирует. Автору при использовании одних и тех же реагентов – *N*-арилацетоацетамидов и альдегидов – мастерски удалось, варьируя только природу катализатора, направлять синтез в сторону образования различных, в большинстве случаев, индивидуальных продуктов с высокими выходами. Таким образом были получены *N,N'*,2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды **1–4** (порядковый номер в автореферате, в диссертации – **141–144**), *N,N'*,2-триарил-6-метил-4-оксо-5-циклогексен-1,3-дикарбоксамиды **5** (**145**) и их региоизомерные производные 6-арил-2-метил-4-оксо-*N,N'*-дифенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамиды **8** (**148**), а также новая бициклическая система в 3-ариламино-

5,8-диарил-1-гидрокси-N₂,N₆-дифенилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2,6-дикарбоксамидах **9 (149)**.

В ходе исследования взаимодействия замещенных 6-гидрокси-4-оксоциклогексанов **1–4 (141–144)** с гидразидами органических кислот также удалось подобрать условия, позволяющие влиять на процесс образования продуктов (схема 76), что позволило получить как модифицированные гидроксипроизводные **153 (13)**, так и их дегидратированные аналоги – соединения **152 (12)**.

Демонстрация возможности использования соединений **141д,н (1д,н)** в реакции окисления по Байеру-Виллигеру, несомненно, украсила работу.

Практическая значимость результатов. Синтезировано и охарактеризовано 106 новых соединений, для 59 из них проведены первичные испытания на антимикробную активность в отношении штаммов бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и дрожжей *Candida albicans* NCTC 885-653. Предпринята попытка провести анализ взаимосвязи «структура – активность».

В ходе ознакомления с диссертационной работой и авторефератом возникли следующие *вопросы и замечания*:

1. В работе утверждается, что на структуру продуктов, полученных в трехкомпонентной каталитической реакции между ариламидами ацетоуксусной кислоты, ароматическими альдегидами и анилинами (разделы 2.4. и 2.5.), ключевое влияние оказывает только используемый катализатор (йод или нитрат висмута). Однако, как следует из комментариев к табл. 2 и 3, было изменено также соотношение вводимых во взаимодействие реагентов (бензальдегид : ацетоацетанилид = 1 : 2 в табл. 2 и бензальдегид : ацетоацетанилид = 1 : 0,5 в табл. 3). Не является ли это также причиной и каким образом согласуется с условиями процесса механизм, приведенный на схеме 71, в соответствие с которым для получения продуктов **149** необходимо эквимольное соотношение используемых реагентов?

2. Чем обусловлен выбор аминов, используемых для изучения взаимодействия с N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидами **1 (141)**, схема 74)? Возможно, стоило также оценить влияние пиперидина на этот процесс, что позволило бы объяснить образование смеси продуктов при изучении реакции, представленной на схеме 64 (схема 1 в автореферате).

3. В чем, на Ваш взгляд, заключается причина отсутствия влияния гидразинов и его производных на процесс дегидратации N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидами **1 (141)**, наблюдаемый при действии аминов? Почему в случае реакции с аминами не происходит образования азометинов? Чем можно объяснить различное направление реакции при использовании этих нуклеофилов (схемы 74–77 диссертации)?

4. В разделе 2.8. диссертации и на ст. 15 автореферата указано, что изучаемое взаимодействие *N,N'*,2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **141в,к,с** (**1в,к,с**) с гидразином реализуется без катализатора. Нужен ли он вообще для этого процесса и если да, то какой природы?

Также, несмотря на актуальность, научную обоснованность, теоретическую и практическую значимость диссертационной работы, необходимо обратить внимание автора на определенные неточности, допущенные при описании результатов исследований.

1. Приведенные в теоретической и экспериментальной части данные, на мой взгляд, не являются исчерпывающими, чтобы говорить о разработке препаративных методов синтеза, а также давать оценку влияния природы реагирующих соединений на ход исследуемых процессов. Например, в работе приведена только методика получения соединения **141а** (в автореферате – соединения **1а**), из которой следует, что оно образуется в течение 1–3 сут. (интервал достаточно велик!) при комнатной температуре и перекристаллизовано из этилового или изопропилового спирта. Для всех остальных *N,N'*,2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **141б–с**, **142а–л**, **143а–в**, **144** (в автореферате – соединения **1б–с**, **2а–л**, **3а–в**, **4**) указано, что они получены аналогично **141а**. Вероятно, эти данные нужно трактовать как общую методику получения всех соединений, однако вопрос о том, в течение какого времени образуется каждое из них и как влияет природа реагирующих компонентов, остается открытым. Аналогичным образом приведены методики получения соединений **146а,б**, **148а–ж**, **149а–д**, **150а–щ** и т.д.

2. На с. 56 приведена схема 64 (схема 1 в автореферате), из которой следует, что в серии из 32-х экспериментов в 29 случаях удалось получить индивидуальные вещества **141а–л,н,п,с**, **142а–л**, **143а–в**, **144**, **145а**, а в 3-х оставшихся процесс сопровождался образованием смеси продуктов **141м,о,р** (выход 60–61 %) и **145б–г** (выход 24–26 %), соответственно. Однако в экспериментальной части никаких комментариев, касающихся разделения этих смесей, нет. В теоретической части также не обсуждаются даже возможные причины выявленного различия в протекании процесса.

3. Как следует из первых строк раздела 2.6. диссертации, целью более подробного изучения описанного ранее *Clarke et al.* (2007) взаимодействия между β -кетозфирами, ароматическими альдегидами и анилинами являлась оценка природы дикарбонильного соединения, т.е. выявление влияния природы его заместителя на процесс образования эфиров 4-ариламино-1,2,6-триарил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты **150а–щ** (в автореферате – **10а–щ**), однако никаких выводов по этому поводу в работе не содержится. Указано лишь, что все соединения получены с достаточно хорошими выходами – 68–85 %.

4. Работа в целом написана достаточно грамотно и аккуратно оформлена, однако все-таки встречаются некоторые некорректные формулировки и опечатки, например, «полимерные водородные связи» (с. 69), заместители C_6H_5

и C_6H_5O названы как «бензил-» и «бензилокси-» (с. 15), «ассиметричные» атомы углерода вместо асимметричных (с. 18), «антитримасомозные» лекарственные препараты вместо «антитрипаносомозных» (с. 73) и т.п.

Следует подчеркнуть, что указанные недостатки не являются определяющими при общем благоприятном впечатлении от представленного диссертационного исследования.

Соответствие диссертационной работы требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней. Диссертация Янкина Андрея Николаевича представляет собой логично завершенную научно-квалификационную работу, выполненную автором самостоятельно на хорошем научном и экспериментальном уровне. Она базируется на достаточном числе полученных экспериментальных данных.

Считаю, что диссертационная работа Янкина Андрея Николаевича «Синтез функционализированных циклогексанонов, содержащих в своем составе ариламидные группы, и их свойства» по своей актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует критериям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. от 21.04.2016 г., п. 9), а ее автор, Янкин Андрей Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

доцент кафедры технологии органического синтеза
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

канд. хим. наук

Елена Владимировна Садчикова

Подпись Садчиковой Елены Владимировны удостоверяю.

Ученый Секретарь
Ученого совета УрФУ
канд. техн. наук



В. А. Морозова

Контактные данные:

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (ФГАОУ ВО УрФУ)
Российская Федерация, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
Тел.: 8(343)375-97-89
E-mail: e.v.sadchikova@urfu.ru

31 мая 2017 г.