

ОТЗЫВ

официального оппонента Волчо Константина Петровича
на диссертационную работу Газизуллиной Гузель Фаритовны
«КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ЦИКЛОСОДИМЕРИЗАЦИЯ 1,3,5,7-
ЦИКЛООКТАТЕТРАЕНА С 1,2-ДИЕНАМИ И АЛКИНАМИ В
БИЦИКЛОДЕКАТРИ(ТЕТРА)ЕНЫ, И ИХ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 - Органическая химия

Каркасные углеводороды, имеющие функциональные группы, широко востребованы в дизайне новых лекарственных препаратов и функциональных материалов. В связи с этим, диссертационная работа Газизуллиной Гузель Фаритовны, направленная на разработку эффективных методов получения труднодоступных полициклических каркасных соединений каталитическим циклоприсоединением 1,2-диенов и алкинов к 1,3,5,7-циклооктатетраену, с возможной дальнейшей окислительной функционализацией образующихся продуктов, является важной и актуальной.

Рецензируемая диссертация построена традиционным способом, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и библиографии. Работа изложена на 182 страницах машинописного текста, содержит 4 таблицы, 102 схемы и 13 рисунков. Список литературы включает 121 наименование.

В большом (50 стр.) литературном обзоре представлены исчерпывающие данные по катализируемым комплексами переходных металлов реакциям циклоприсоединения с участием 1,3,5-циклогептатриена, 1,3,5-циклооктатриена и 1,3,5,7-циклооктатетраена, а также окислительным превращениям циклоаддуктов 1,3,5,7-циклооктатетраена с алкинами. На основе тщательного анализа литературных данных, Гузель Фаритовной, с одной стороны, продемонстрирована высокая перспективность использования этого подхода к синтезу функционализированных каркасных соединений, а с другой, четко обозначена проблема, на решение которой направлена представленная диссертация.

Гузель Фаритовна проделала большой объем экспериментальной работы и успешно решила все поставленные задачи.

Наиболее важными научно-практическими достижениями представленной работы являются:

- В результате тщательных исследований найдена эффективная каталитическая система для циклоприсоединения замещенных алкинов к 1,3,5,7-циклооктатетраену. Замена ранее использовавшегося в подобных системах CoI_2 на $\text{Co}(\text{acac})_2$ смягчает требования к условиям хранения катализатора и заметно уменьшает стоимость системы без снижения каталитической активности. Продемонстрирована универсальность разработанной системы и её низкая чувствительность к природе и объему заместителя у тройной связи.
- Впервые обнаружено, что взаимодействие тетраенов, полученных реакцией замещенных алкинов с 1,3,5,7-циклооктатетраеном, с небольшим избытком мета-хлорнадбензойной кислоты приводит к стереоселективному образованию бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов с высокими выходами. С использованием эксперимента с дейтерированным алкином и теоретических расчетов предложен вероятный механизм скелетной перегруппировки. Применение пятикратного избытка мета-хлорнадбензойной кислоты приводит к образованию регио- и стереоизомерных смесей триэпоксидов.
- Обнаружена высокая и многообещающая цитотоксическая активность синтезированных автором бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триенов против опухолевых линий клеток. Ряд соединений активен в наномолярном диапазоне концентраций.

В экспериментальной части приводятся данные, необходимые для анализа полученных автором результатов и проверки их достоверности. Высокая достоверность полученных результатов и выводов обоснована и применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, включая спектроскопию ЯМР с использованием различных методик, рентгено-структурный анализ, масс-спектрометрию и элементный анализ.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 5 статьях, опубликованных в престижных отечественных и международных журналах рекомендованных ВАК РФ и включенных в Web of Science и Scopus, и в тезисах 7

докладов на конференциях. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о высокой оценке химическим сообществом работ автора. Практическая важность достигнутых результатов подтверждается получением двух патентов РФ, защищающих разработанные методы синтеза каркасных соединений.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора, можно констатировать, что поставленные задачи полностью решены, цель работы достигнута. Представленные в работе научные положения, выводы и рекомендации являются обоснованными. Публикации полностью отражают содержание диссертации.

Диссертация хорошо написана и содержит незначительное количество опечаток. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

При прочтении диссертации и автореферата у меня возникли следующие вопросы и замечания:

1. Литературный обзор, стр. 16, Схема 1.1.11. На схеме указано, что реакция проводилась в условиях фотохимической активации, а в соответствующем тексте – что просто при кипячении. Требуется комментарий.
2. Обсуждение результатов, стр. 85. В тексте написано, что соединения **21a,b,d,e** образуются «с количественными выходами», тогда как на Схеме 2.3.16 приведены выходы 92 и 93%, которые, строго говоря, не являются «количественными».
3. Проводились ли эксперименты по превращению фталимидов **8k,l** в соответствующие амины? Такого типа амины выглядят очень привлекательными для дальнейшего применения в качестве «строительных блоков» новых биологически активных соединений.
4. Экспериментальная часть. Было бы удобней, если бы при описании конкретных веществ были приведены их выходы, чтобы не искать эту информацию в общей части.
5. Экспериментальная часть, стр. 105. Написано «Спектральные данные соединений **7f,h, 9l** идентичны известным в литературе.», но ссылки на эти литературные источники не приведены.

6. Отдельная группа вопросов связана с представлением результатов биологического тестирования: 1) отсутствуют описания использовавшихся для тестирования опухолевых линий клеток; 2) в таблицах 2.5.3 и 2.5.4 отсутствуют данные положительного контроля; 3) было бы интересно сопоставить данные по активности соединений против опухолевых линий клеток с результатами тестирования против условно нормальных линий, если такие эксперименты проводились; 4) на стр. 94 написано «Очевидная разница значений ингибирующей концентрации (CC_{50}) для различных линий опухолевых клеток» при тестировании соединений **15a,b** и **21a,b**, однако данных, из которых эта разница должна быть «очевидной», не приведено.

Видно, что все приведенные выше замечания носят технический или дискуссионный характер и не затрагивают существа работы. В целом, диссертация Газизуллиной Г. Ф. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, вносящую существенный вклад в химию каркасных полициклических соединений. Высокая перспективность этого направления подтверждается обнаруженной у целого ряда синтезированных автором веществ значительной противоопухолевой активности. Работа полностью соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 «Органическая химия» в области исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

На основании проведенного анализа, можно констатировать, что представленная работа отвечает всем критериям и удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации в соответствии с «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842, а её автор, Газизуллина Гузель Фаритовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Официальный оппонент

доктор химических наук (специальность 02.00.03), без ученого звания, главный научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук» (НИОХ СО РАН),

Волчо Константин Петрович

630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9, Новосибирский институт органической химии СО РАН.

E-mail: volcho@nioch.nsc.ru; тел. +7 (383) 3308870

Подпись Волчо К.П. заверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН,

кандидат химических наук

22.05.2019

