

Цех. №12104-150/2171,2-6
от 31.05.2019г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН на диссертацию 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

Актуальность работы

Работа выполнена в области очень важных и актуальных направлений исследований современной органической и медицинской химии. Полициклические углеводороды и их производные востребованы для фармацевтической промышленности и ракетно-космической отрасли. Функционально-замещенные поликарбоциклы входят в состав многих природных и биологически активных соединений, а также используются в качестве полупродуктов в их синтезе. В связи с этим создание удобных препаративных методов синтеза функционально-замещенных би-, три- и поликарбоциклов является актуальной задачей современного органического синтеза.

Одним из основных и универсальных способов создания поликарбоциклов являются реакции циклоприсоединения. В частности, перспективной является реакция каталитической циклосодимеризации с участием 1,3,5,7-циклооктатетраена (ЦОТ), продукты которой имеют большой синтетический потенциал благодаря наличию нескольких двойных связей в образующихся циклоаддуктах. Несмотря на высокую перспективность циклоаддуктов ЦОТ в направленном синтезе, методы их синтеза реакцией каталитического циклоприсоединения практически не изучены.

Представленная диссертационная работа относится к разработке эффективных методов синтеза ранее труднодоступных би-, три- и полициклических соединений реакцией циклосодимеризации ЦОТ с 1,2-диенами и алкинами, в том числе содержащими функциональные группы, а также изучению некоторых превращений полученных

продуктов и их биологической активности. В ходе работы были найдены эффективные катализаторы на основе соединений переходных металлов для проведения реакций циклосодимеризации ЦОТ с ациклическими и циклическими 1,2-диенами. На основе полученных поликарбоциклов были разработаны удобные методы их превращения в различные полициклические производные под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты. Наконец, изучена противоопухолевая активность *in vitro* ряда полученных поликарбоциклических производных.

В этой связи диссертационная работа Газизуллиной Гузель Фаритовны является актуальной для развития новых эффективных синтетических подходов в органической химии.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Г.Ф. Газизуллиной содержит в достаточном объеме все необходимые разделы, отражающие суть проведенных исследований. Во введении дана общая характеристика и актуальность работы, поставлена цель и определены задачи исследования, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы представляет собой анализ 94 литературных источников, объединённых реакциями циклоприсоединения циклополиенов – 1,3,5-циклогептатриена, 1,3,5-циклооктатриена и 1,3,5,7-циклооктатетраена (ЦОТ) с участием комплексов переходных металлов. Рассмотрены также известные данные по скелетной перегруппировке бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов в результате взаимодействия с электрофильными реагентами с образованием бицикло[4.3.1]дека-2,4,7-триенов. Обзор построен и написан логично, цитирует как старые, так и недавно опубликованные работы, наиболее близкие по тематике к исследованию, описанному в Обсуждении результатов, практически не содержит опечаток в тексте и ошибок на схемах.

Обсуждение результатов, содержит информацию о материалах, полученных Газизуллиной Г.Ф. в результате выполнения экспериментальной работы, и включает 5 подразделов, из которых первые два посвящены разработке новой каталитической системы и синтезу поликарбоциклов реакцией каталитического циклоприсоединения различных ненасыщенных соединений к ЦОТ, еще два подраздела посвящены реакциям регио- и стереоселективной окислительной функционализации полученных поликарбоциклов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты с образованием ряда интересных диолов и полициклических оксиранов и, наконец, в последней части описаны результаты изучения биологической активности полученных соединений. В частности, в разделе 2.1 содержатся сведения о $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединении 1,2-диенов к ЦОТ, катализируемым соединениями кобальта(I), а в разделе 2.2 описано Co(I)-катализируемое

циклоприсоединение алкинов и 1,3-диенов к ЦОТ, приводящее к синтезу бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов.

Экспериментальная часть диссертации содержит достаточно подробное описание всех экспериментальных методик, а также данные современных физико-химических методов, необходимых для однозначной характеристики и идентификации полученных соединений.

Выводы диссертации завершают смысловую часть работы и кратко аккумулируют информацию, полученную в ходе исследования. Общий список использованных источников включает 121 наименование.

Завершая обсуждение кандидатской диссертации Газизуллиной Г.Ф., остановимся ещё на нескольких моментах.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

Основным достижением данного исследования является разработка эффективных методов синтеза полиеновых полициклических структур: бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и трицикло[9.4.2.^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраенов, основанных на реакции каталитического $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,2-диенов к ЦОТ. Для проведения этой реакции впервые была использована четырехкомпонентная система $\text{CoI}_2/\text{dppe}/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ в качестве эффективного катализатора. Была разработана также эффективная каталитическая система $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{dppe}/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$, позволяющая проводить $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение к ЦОТ алкинов и 1,3-алкадиенов, в том числе функционально-замещенных. В результате найденных трансформаций были получены бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены с высокими выходами.

Разработан препаративный метод получения замещенных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов скелетной перегруппировкой бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты. Кроме того, разработан метод синтеза ряда оксиановых производных окислением бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты.

Таким образом, научная новизна диссертационной работы Г.Ф. Газизуллиной заключается, прежде всего, в разработке эффективных катализаторов реакции циклосодимеризации и внедрение их в методологию синтеза поликарбоциклов, в том числе функционально-замещенных, что делает их несомненно более доступными и востребованными соединениями.

Практическая значимость исследования заключалась в создании эффективных каталитических систем на базе комплексов переходных металлов и на их основе разработке новых, препаративных методов получения неизвестных или ранее

труднодоступных производных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, трицикло[9.4.2.0^{2,10}]-гептадека-2,12,14,16-тетраена, бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов, а также полициклических оксирановых соединений, являющихся удобными синтонами для получения ценных биологически активных соединений и лекарственных препаратов. В результате проведенных исследований обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* ряда производных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов.

Достоверность основных положений и выводов

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования. Строение синтезированных соединений надежно установлено современными физико-химическими методами анализа, приведены данные одно- и двумерной гомо- и гетероядерной ЯМР спектроскопии, элементного анализа, данные рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения) и ИК-спектроскопии. Для биологических испытаний использовали методы проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии. Предполагаемые механизмы обнаруженных процессов сочетания подтверждены литературными ссылками, а также экспериментальными данными.

По теме диссертации Г.Ф. Газизуллиной опубликовано 5 статей в престижных международных и отечественных журналах. По материалам диссертации получено два патента РФ. Результаты работы многократно представлялись на всероссийских и международных конференциях по химии. Автореферат представляет собой сжатое изложение результатов диссертационной работы и полностью соответствует диссертации.

Проверка текста диссертации при помощи программного комплекса «Антиплагиат» (<http://antiplagiat.ru/>) показала высокую оригинальность текста научного труда, превышающую 77%, что является хорошим результатом для области знаний Химия.

Замечания по диссертационной работе

1. Неудачным представляется словосочетание «концертное взаимодействие» (стр. 37), «концертное циклоприсоединение» (стр. 40). Это словосочетание редко используется в русско-язычной литературе, оно является не слысловым, а «по-буквенным» переводом английского термина.

2. В разделе 1.3. литературного обзора нет упоминания о промотировании, хотя этот термин вынесен в название раздела «Металл-промотируемое и металл-катализируемое циклоприсоединение», термин используется в других частях обзора без пояснения его отличия от каталитического присоединения.

3. В разделе 1.5. описываются в основном скелетные превращения циклоаддуктов под действием электрофильных реагентов и это не следовало бы связывать с окислительными превращениями, как заявлено в названии.

4. В нескольких местах одно и то же соединение встречается под разными шифрами; например, соединение **16** встречается под номерами **17, 22, 24, 26а, 95а** и **97а**, а соединение **67** – под номерами **70, 80а, 74а, 78, 80с, 82а**.

5. В экспериментальной части везде отсутствуют выходы полученных соединений, данные есть только в обсуждении. Следовало бы продублировать выходы всех полученных продуктов и в экспериментальной части, собственно говоря, это и есть основа экспериментов.

6. По тексту как самой диссертации, так и автореферата есть отдельные опечатки.

Однако указанные замечания не затрагивают существа диссертационной работы Г.Ф. Газизуллиной и не снижают ее общую высокую положительную оценку.

Автор выполнила значительное по объему оригинальное исследование. Полученные результаты детально проанализированы и обобщены. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают содержание диссертации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные в диссертационной работе новые данные о методах синтеза поликарбоциклических соединений на основе реакций каталитической циклосодимеризации 1,3,5,7-циклооктатетраена с 1,2-диенами и алкинами в бициклодекатри(тетра)ены и их окислительные превращения представляют несомненный интерес для специалистов в области органической химии.

С полученными данными целесообразно ознакомить следующие организации: МГУ им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Иркутский институт органической химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Заключение по работе

Оценивая работу в целом, можно заключить, что представленная диссертация является актуальной, логически завершенной научной работой, содержащей принципиально новые, важные для науки и практики результаты.

Представленная диссертационная работа Г.Ф. Газизуллиной по поставленным задачам, уровню их решения и научной новизне полученных результатов полностью

соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор — Газизуллина Гузель Фаритовна заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по научной специальности 02.00.03 – органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на научном коллоквиуме лаборатории химии diazосоединений Института органической химии им. Н.Д. Зелинского (протокол № 13 от «27» мая 2019 г., присутствовало 12 человек категории научный персонал).

Заведующий лабораторией химии
дiazосоединений, главный научный сотрудник
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН
доктор химических наук, профессор
(специальность 02.00.03 – органическая
химия)

Томилов Юрий Васильевич

Адрес организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47

Сайт организации: <http://zioc.ru>

E-mail: secretary@ioc.ac.ru

Телефон: +74991372944

Подпись Ю. В. Томилова заверяю,
Ученый секретарь Института органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н.

«29» мая 2019 г.



И.К. Коршевец