

УТВЕРЖДАЮ

Директор
государственного
учреждения науки
исследовательский центр
научный центр Российской академии
наук»

Федерального

бюджетного

«Федеральный

исследовательский центр

«Казанский

д-р физ.-мат. наук, член-корр. РАН

/ А.А. Калачев

«09» января 2023



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Кадиковой Гульнары Назифовны

«Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений»,

представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Химия мостиковых карбо- и гетероциклических соединений является предметом неуклонно растущего интереса химиков-органиков в виду уникальности их свойств и высокого прикладного значения. Соединения данного типа имеют обширный спектр применения в области фармацевтической промышленности и ракетно-космической отрасли. Мостиковые карбо- и гетероциклы используются в качестве перспективных прекурсоров для разработки современных лекарственных препаратов, сырья для получения богатых энергией компонентов ракетных топлив, эффективных преобразователей солнечной энергии и других ценных материалов. Одним из распространенных и доступных способов синтеза мостиковых структур являются реакции циклоприсоединения с участием циклических полиенов. В этом направлении перспективными, но малоизученными мономерами выступают 1,3,5-циклогептатриены, 1,3,5-циклооктатриен и 1,3,5,7-циклооктатетраен, реакции циклоприсоединения которых позволяют получать ранее неописанные мостиковые полициклы в одну препаративную стадию.

В связи с этим диссертация Кадиковой Гульнары Назифовны, посвященная разработке селективных методов синтеза новых мостиковых карбо(гетеро)циклических соединений на основе реакций каталитического циклоприсоединения малоизученных циклических триенов и тетраенов, представляется весьма **актуальной и практически значимой работой**.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в создании нового научного направления в области химии мостиковых карбо- и гетероциклических систем, включающего создание эффективных методов их синтеза на основе реакций каталитической циклосодимеризации циклогептатриенов, циклооктатри(тетра)енов и азепинов с неопределенными соединениями различной структуры. Новейшим научным достижением работы является синтез обширной библиотеки ранее неописанных классов мостиковых карбо(гетеро)циклических соединений: бицикло[4.2.1]нонади(три)енов, бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов и 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов. Для осуществления указанных превращений были разработаны новые высокоэффективные каталитические системы на основе комплексов переходных металлов. Также впервые обнаружено явление оригинальной окислительной скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]декатетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты, приводящее к получению практически важных замещенных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов. Обнаруженная перегруппировка это, несомненно, новаторский подход к синтезу ранее труднодоступных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триенов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что разработанные реакции и каталитические системы вносят значительный вклад в развитие методологических аспектов химии мостиковых карбо- и гетероциклических соединений. Полученные результаты позволяют прогнозировать химическое поведение циклических полиенов в реакциях циклоприсоединения, а также эффективность действия используемых каталитических систем в данных превращениях и тем самым способствовать расширению возможностей направленного синтеза целевых карбо(гетеро)циклов.

Практическая ценность диссертационной работы связана с исследованиями противоопухолевой активности обширной группы синтезированных карбо- и гетероциклов, среди которых выявлены наиболее перспективные образцы с высокой противоопухолевой активностью и высоким индексом селективности по отношению к раковым клеткам в сравнении с клетками нормального фенотипа. Полученный массив новых биологически активных карбо- и гетероциклических соединений представляет потенциальный интерес в качестве ценных фармацевтических субстанций в области создания инновационных лекарственных препаратов.

Диссертация Кадиковой Г.Н. написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка

цитируемой литературы (266 наименований). Текст работы изложен на 470 страницах машинописного текста, включает 180 схем, 32 рисунка и 14 таблиц.

Литературный обзор на тему «Реакции циклоприсоединения 1,3,5-циклогептатриенов, 1,3,5-циклооктатриена и 1,3,5,7-циклооктатетраена в присутствии комплексов переходных металлов» логично предваряет диссертационное исследование. Обзор достаточно подробно отражает состояние исследований в области реакций циклоприсоединения 1,3,5-циклогептатриенов, 1,3,5-циклооктатриена и 1,3,5,7-циклооктатетраена и создает предпосылки к дальнейшим задачам по синтезу новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений на основе указанных циклических полиенов. Это свидетельствует об умении диссертанта грамотно анализировать и обобщать данные, представленные в оригинальных источниках.

Вторая глава диссертационной работы «Обсуждение результатов» состоит из нескольких органично взаимосвязанных подразделов и полностью отражает ход проделанной работы и выводы по диссертации. Первые два подраздела посвящены разработке новых эффективных каталитических систем на основе комплексов переходных металлов, с использованием которых осуществлены реакции гомо- и циклосодимеризации 1,3,5-циклогептатриенов с 1,3-диенами и норборна-2,5-диенами.

В третьем и четвертом подразделах представлены результаты по изучению титан- и кобальт-катализируемого $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,2-диенов и алкинов к 1,3,5-циклогептатриену, в том числе к C-1(7) замещенным производным. Синтезирован обширный ассортимент новых гетерофункциональных бицикло[4.2.1]нонади(три)енов, которые являются ключевыми структурными элементами ряда важных биологически активных соединений, востребованных объектов в области медицинской химии. Также здесь следует отметить важное достижение автора – это разработка эффективных каталитических систем на основе $Ti(acac)_2Cl_2$ и $Co(acac)_2$, отличающихся высокой селективностью действия, удобством препаративного использования и сравнительно низкой стоимостью в отличие от известных аналогов.

Пятый подраздел освещает результаты по разработке перспективного метода синтеза новых мостиковых азациклов, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов, на основе кобальт(I)-катализируемого $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,2-диенов и алкинов к *N*-замещенным азепинам. Полученные полиненасыщенные гетероциклы представляют интерес в качестве ключевых прекурсоров в синтезе ценных биологически активных и лекарственных соединений, обладающих широким спектром фармакологического действия.

Шестой и седьмой подразделы диссертационной работы посвящены изучению реакций циклосодимеризации 1,3,5-циклооктатриена и 1,3,5,7-циклооктатетраена с 1,2-диенами и алкинами, приводящими к образованию широкого круга

трицикло[4.2.2.0^{2,5}]декадиенов и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов. Последующий подраздел описывает результаты окислительной трансформации полученных мостиковых карбоциклов. В этой части работы особый интерес представляет открытие необычной окислительной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов в бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты. Обнаруженная перегруппировка интересна не только в теоретическом, но и в практическом плане, т.к. образующиеся бицикло[4.3.1]декатриендиола это ценные реакционноспособные полупродукты для получения широкого ряда важных биологически активных соединений.

И наконец, заключительные подразделы посвящены изучению противоопухолевой активности синтезированных мостиковых карбо- и гетероциклических соединений. С использованием современных клеточных технологий впервые исследована цитотоксическая активность *in vitro* бицикло[4.2.1]нонтриенов, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов, бицикло[4.2.2]декатетраенов и бицикло[4.3.1]декатриенов, среди которых обнаружены образцы соединений, обладающие высокой противоопухолевой активностью.

В третьей главе (экспериментальная часть) приведены методики синтеза, физико-химические константы и спектральные характеристики новых соединений. Следует отметить, что для доказательства структуры полученных соединений проведено трудоемкое комплексное исследование с использованием различных методов ЯМР спектроскопии (ЯМР ¹H и ¹³C, корреляционные эксперименты ЯМР), а также рентгеноструктурного анализа и масс-спектрометрии.

Выводы, сделанные автором, четко сформулированы и полностью соответствуют задачам диссертационной работы, которая представляет собой законченное экспериментальное исследование.

По материалам диссертационного исследования Кадиковой Г.Н. опубликовано 25 статей (в том числе 1 обзор) в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, тезисы 23 докладов международных и российских научно-практических конференций, а также 22 патента РФ. Представленные в работе статьи соискателя полностью отражают содержание диссертации.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

Полученные в диссертационной работе результаты представляют как практический, так и теоретический интерес, и могут быть использованы исследовательскими коллективами Института органической химии им. Н.Д. Зелинского, Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Казанского (Приволжского) федерального университета (Химический институт им. А.М. Бутлерова), Новосибирского института органической химии

им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Санкт-Петербургского государственного университета (Институт химии), Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН.

При чтении рукописи появились следующие вопросы и замечания:

1. Пробовали ли авторы проводить каталитическую гомодимеризацию ЦГТ (схема 2.1.1.) при более высокой температуре (>40 °C)? Вероятно, это позволило бы сократить время реакции, являясь более оптимальным условием.
2. По разделу 2.2 отсутствует общий вывод, какие условия авторы считают оптимальными для проведения процесса?
3. Авторы несколько раз пишут: «Мы обнаружили, что $TiCl_4$ может быть успешно заменен на $(i-PrO)_2TiCl_2$ и $Ti(acac)_2Cl_2$ без значительного изменения выхода и селективности образования целевого гомодимера **3b**». Какова при этом себестоимость катализаторов? Применение какого из них при этом будет более экономически целесообразным?
4. С чем связан более низкий выход соединения **38a** по сравнению с **38b** и **38c**?
5. Авторы только при обсуждении схемы 2.6.40 (стр. 167) обосновывают смену используемого растворителя 1,2-дихлорэтана на трифторэтанол. В то же время непонятно, почему на схемах 2.4.4.35 (стр. 152), 2.5.1.36 (стр. 157), 2.5.1.37 (стр. 160) и 2.5.2.38 (стр. 162) это не обсуждается. Чем обусловлено использование в этих случаях трифторэтанола в качестве растворителя вместо 1,2-дихлорэтана?
6. В тексте обсуждения также присутствуют линии НЕК293 и А549, в таблицах для них данные не приведены. Кроме того, когда автор делает выводы, что «соединения проявляют высокую противоопухолевую активность *in vitro* в отношении опухолевых клеточных линий K562, U937, Jurkat, HL-60, НЕК293 и А549», следует отметить, что НЕК293 не является опухолевой линией, его относят к псевдонормальным клеткам.

Указанные замечания носят дискуссионный и рекомендательный характер, и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Кадиковой Гульнары Назифовны «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (области исследований: выделение и очистка новых соединений, развитие рациональных путей синтеза сложных молекул) и представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором

исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как **научное достижение в области синтетической органической химии**.

Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Кадикова Гульнара Назифовна, заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утверждён на заседании научного семинара лаборатории элементоорганического синтеза имени А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН (протокол № 2 от «13» декабря 2022 г.), присутствовали 12 чел. категории «научный персонал»).

Чугунова Елена Александровна,

д-р хим. наук (02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

E-mail: chugunova.e.a@gmail.com;

тел.: +7 (843) 272-73-24

Я, Чугунова Елена Александровна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

«09» января 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»
Адрес: 420111, Российская Федерация, Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31
Тел.: +7(843)231-90-00
E-mail: presidium@knc.ru
Сайт: <https://knc.ru/>

