

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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 ученой степени доктора химических наук по
специальности 1.4.3. Органическая химия

Поиск эффективных синтетических подходов к построению новых мостиковых карбо- и гетероциклических структур на протяжении многих десятилетий продолжает оставаться перспективной областью исследований органического синтеза. Это в первую очередь обусловлено их важным прикладным значением. Мостиковые карбо- и гетероциклы находят широкое применение в фармацевтике – для получения современных противоопухолевых, антибактериальных и противовирусных препаратов. Они также используются в качестве компонентов высокоэнергетических горючих для ракетно-космической отрасли, применяются при создании устройств, аккумулирующих лучистую энергию Солнца.

К наиболее эффективным и универсальным методам синтеза карбо- и гетероциклических соединений следует отнести реакции циклоприсоединения. В этом контексте особого внимания заслуживают реакции каталитической циклосодимеризации с участием полиненасыщенных циклических соединений, приводящих к большому разнообразию практически важных мостиковых карбо(гетеро)циклических структур. Поэтому диссертационная работа Кадиковой Гульнары Назифовны, посвященная созданию перспективных методов синтеза новых мостиковых полициклических соединений на основе циклогептатриенов, циклооктатри(тетра)енов и азепинов, несомненно, является *актуальным* исследованием.

Научная новизна диссертационной работы заключается в развитии нового научного направления в области химии мостиковых карбо- и гетероциклических систем, в рамках которого разработаны эффективные препаративные методы их

синтеза на основе реакций каталитической циклосодимеризации циклических три(тетра)енов с непредельными соединениями различной структуры, а также окислительных превращений полученных циклоаддуктов.

Разработаны новые комплексные катализаторы на основе соединений титана и кобальта, с использованием которых впервые реализовано $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,2-диенов, алкинов к 1,3,5-циклогептатриенам и 1,3,5,7-циклооктатетраену, приводящее к широкому кругу ранее неописанных бицикло[4.2.1]нонади(три)енов и бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов.

Реализован комплекс исследований, отличающихся принципиальной новизной, по изучению реакций кобальт(I)-катализируемого $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,2-диенов, терминальных алкинов и 1,3-диенов к *N*-карбозтокси(феноксид)азепинам с получением широкого спектра новых классов гетероциклических мостиковых соединений – замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов.

Разработан эффективный одnoreакторный метод синтеза трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-7,9-диенов с использованием реакции $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,3-бутадиенов и α,ω -диенов к 1,3,5-циклооктатриену катализируемой трехкомпонентной системой $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$.

Впервые обнаружена окислительная скелетная перегруппировка бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты, в результате которой получены практически важные замещенные бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолы с высокими выходами (65-85%).

Впервые показано, что окисление 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 избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты проходит с образованием ранее неописанных полициклических оксирановых соединений.

Разработанные реакции и каталитические системы вносят значительный вклад в развитие методологических аспектов химии мостиковых карбо- и гетероциклических соединений, что составляет *теоретическую значимость* диссертационного исследования Кадиковой Г. Н.

Практическая ценность диссертационного исследования заключается в

результатах изучения цитотоксической активности синтезированных в работе 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, обладающих высокой противоопухолевой активностью. Полученная библиотека мостиковых функционально-замещенных карбо- и гетероциклов представляет потенциальный интерес в качестве основы для разработки инновационных лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний.

Диссертационная работа Кадиковой Г.Н. построена классическим образом и содержит все необходимые разделы: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы и список цитируемой литературы (266 наименований). Текст диссертации изложен на 470 страницах машинописного текста, включает 180 схем, 32 рисунка и 14 таблиц.

Первая глава представляет собой 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», имеющий аналитический характер и позволяющий оценить вклад диссертационной работы в рассматриваемую область исследований. В обзоре детально рассмотрены реакции металл-катализируемой/промотируемой циклосодимеризации 1,3,5-циклогептатриенов, 1,3,5-циклооктатриена и 1,3,5,7-циклооктатетраена с непредельными соединениями различной структуры.

Вторая глава (Обсуждение результатов) посвящена подробному анализу собственных результатов автора, подтверждающему успешность решения всех задач диссертационного исследования. В первых двух разделах этой главы представлены результаты по разработке эффективных каталитических систем на основе соединений Ti, Ni, Nb, Ta и Zr, с использованием которых впервые выполнена селективная гомодимеризация 1,3,5-циклогептатриенов в напряженные пентациклические соединения, а также проведена содимеризация с 1,3-диенами и норборна-2,5-диенами.

Третий, четвертый и пятый разделы второй главы освещают результаты по изучению титан- и кобальт-катализируемого $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,2-

диенов и алкинов к 1,3,5-циклогептатриенам и азепинам. Успешная реализация указанных превращений привела к получению богатого разнообразия новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений. Следует подчеркнуть, что синтезированные бицикло[4.2.1]нонади(три)ены и их азапроизводные формируют структурный остов многих ценных биологически активных молекул и лекарственных соединений. В связи с этим разработка эффективных методов синтеза мостиковых бициклических структур данного типа является одним из ключевых достижений диссертационного исследования. Предложенные автором новые каталитические системы $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ и $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$ позволяют осуществлять реакции циклогептатриенов с терминальными и дизамещенными алкинами, моно- и дизамещенными 1,2-диенами, в том числе содержащими функциональные группы. Разработанная каталитическая система $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$ достаточно толерантна к наличию различных функциональных групп в структуре мономера, что является ее важным достоинством, открывающим дополнительные возможности для синтеза новых биологически активных мостиковых карбо- и гетероциклических соединений. В шестом и седьмом разделах второй главы представлены результаты по циклоприсоединению 1,3,5-циклооктатриена и 1,3,5,7-циклооктатетраена к 1,2-диенам и алкинам, приводящему к образованию трицикло[4.2.2.0^{2,5}]декадиенов и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов.

Завершает работу раздел по исследованию окислительных трансформаций мостиковых карбоциклов. Автору удалось обнаружить оригинальную окислительную перегруппировку бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов в бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолы под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты. Можно однозначно утверждать, что разработанный автором подход является эффективным методом синтеза ранее труднодоступных бицикло[4.3.1]декатриенов.

Прикладным аспектом диссертационной работы является исследование противоопухолевой активности полученных карбо- и гетероциклов. В результате изучения цитотоксической активности были выявлены соединения, обладающие высокой противоопухолевой активностью и значительным индексом

селективности. Представленные результаты указывают на потенциальную возможность использования бицикло[4.2.1]нонатириенов, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов, бицикло[4.2.2]декатетраенов и бицикло[4.3.1]декатриенов в создании противоопухолевых препаратов нового поколения.

В третьей главе (Экспериментальная часть) представлены описание методик эксперимента и спектральные характеристики полученных соединений. Высокая достоверность полученных результатов обеспечена использованием методов ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, включая двумерные гомо- и гетероядерные эксперименты, рентгеноструктурного анализа, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Диссертационная работа Кадиковой Гульнары Назифовны содержит большой объем экспериментальных данных и представляет собой законченное многоплановое исследование.

Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают основные положения и выводы диссертационной работы. Результаты диссертационного исследования Кадиковой Г.Н. опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus (25 статей). Диссертантом получено 22 патента РФ. Материалы диссертации многократно докладывались на международных и российских научно-практических конференциях.

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. Диссертант часто упоминает в диссертации и автореферате об оптимизации каталитических систем, используемых в работе для реакций циклоприсоединения, и повышении их эффективности. Однако не приводит критерии оценки эффективности каталитических систем.
2. В случае образования продукта 8 (схема 2.2.5) и родственных соединений диссертант не комментирует возможную ориентацию фрагмента ЦГТ в структуре полученного циклоаддукта. Был ли циклоаддукт получен в виде одного изомера или в виде смеси изомеров?

3. Наблюдалась ли олигомеризация/полимеризация исходных реагентов и продуктов циклоприсоединения при использовании Ti-содержащих катализаторов и алюминийорганических сокатализаторов?
4. В случае эпоксидирования продуктов 72а-с,f избытком m-CPBA одна из двойных связей остается незатронутой. Удалось ли автору найти условия для исчерпывающего эпоксидирования этих соединений и какая вероятная причина того, что одна двойная связь остается незатронутой в процессе эпоксидирования?
5. Принимая во внимание обилие новых синтезированных и изученных в работе продуктов реакции циклоприсоединений, представляется важным поместить в конце диссертации раздел, сопоставляющий и обобщающий результаты, полученные в пяти главах диссертации, с авторской позицией по перспективам дальнейшего развития данного направления.

Указанные замечания не являются принципиальными и не снижают качества и значимости работы.

Заключение

В работе соискателя Кадиковой Гульнары Назифовны «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как *научное достижение в области современного органического синтеза*, а именно развито новое научное направление в области химии мостиковых карбо- и гетероциклических систем. Диссертационная работа Кадиковой Г.Н. соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (области исследований: выделение и очистка новых соединений, развитие рациональных путей синтеза сложных молекул).

Представленная работа по своей актуальности, новизне, содержанию, научной и практической значимости соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (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.

Официальный оппонент:

Бермешев Максим Владимирович



«30» января 2023 г.

доктор химических наук (02.00.06 – Высокомолекулярные соединения), доцент, заведующий лабораторией «Кремнийорганических и углеводородных циклических соединений» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН)

E-mail: bmv@ips.ac.ru, тел.: +7(495) 647-59-27.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук

Адрес: 119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинский проспект, 29

E-mail: director@ips.ac.ru; тел.: 8 (495) 955-42-01. Сайт организации: <http://www.ips.ac.ru/>

Подпись доктора химических наук, заведующего лабораторией Максима Владимировича Бермешева заверяю,

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им.

А.В.Топчиева РАН, доцент



Ю.В. Костина

МП

«30» января 2023 г.