

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

1. Актуальность темы диссертации

Современное состояние органического синтеза позволяет получить практически любое термодинамически стабильное органическое соединение. Однако фундаментальная роль развития методов органического синтеза с годами приобретает все большее значение. В первую очередь это касается методологии построения углерод-углеродной связи, необходимой для формирования углеводородного каркаса синтезируемого соединения. Особенно интересны в этом плане пероциклические реакции, в том числе реакции каталитического циклоприсоединения, позволяющие легко переходить к циклическим и полициклическим соединениям путем одновременного формирования двух углерод-углеродных связей. Образующиеся циклические структуры сами могут представлять интерес в качестве действующих веществ лекарственных препаратов или могут быть превращены в них путем дальнейшей функционализации. Поэтому диссертационная работа Кадиковой Г.Н., направленная на разработку эффективных методов каталитического формирования ди- и полициклов и цикланов, представляется актуальным исследованием.

2. Структура и содержание диссертации, публикации

Диссертационная работа изложена на 470 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка цитируемой литературы и списка сокращений. Приведено 266 ссылок на научную литературу, 180 схем, 32 рисунка и 14 таблиц.

Цели и задачи работы логично сформулированы, их выбор основан на литературном обзоре.

Диссертационная работа построена традиционным образом. Литературный обзор (*первая глава*) соответствует теме диссертационного исследования и посвящен рассмотрению реакций каталитического циклоприсоединения с участием циклогептатриена (ЦГТ), циклооктатриена (ЦОТ) и циклокотатетраена (ЦОТТ). Всего из рассмотренных 238 литературных источника (без самоцитирования) 60% опубликованы после 2000 г., 10% за последние 10 лет и 1% за последние 5 лет.

Вторая глава диссертационной работы посвящена обсуждению результатов синтеза мостиковых карбо- и гетероциклических систем на основе реакций каталитической циклосодимеризации циклических

три(тетра)енов с непределными соединениями различной структуры, а также окислительных превращений некоторых полученных полициклов.

Разработаны эффективные каталитические системы гомодимеризации ЦГТ и 7-алкил-1,3,5-ЦГТ на основе соединений Ti, Ni, Nb, Ta и Zr с получением ранее неизвестных полициклических соединений. Показано, что Ti-катализируемое циклоприсоединение 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диена к ЦГТ приводит к спироцикланам с выходами выше 80%. Разработан метод синтеза бицикло[4.2.1]нонади(три)енов каталитическим $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединением 1,2-диенов, алкинов, α,ω -диалленов и α,ω -диалкинов к 1,3,5-циклогептатриенам с выходами 60-90%. С выходами 70-85% синтезированы замещенные трицикло[4.2.2.0_{2,5}]дека-7,9-диены каталитическим $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединением 1,3-диенов и α,ω -диенов к ЦОТ. Осуществлено $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,2-диенов и Si-содержащих алкинов к бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам. С выходами выше 75% синтезированы 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)ены кобальт(I)-катализируемым $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединением 1,2-диенов, алкинов и 1,3-диенов к N-карбоэтокси(феноксид)азепинам. Разработан эффективный (выход > 90%) метод синтеза функционально-замещенных бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов с использованием трехкомпонентной каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dprpe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$. Впервые изучено окисление бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты с образованием бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола и полициклических оксиановых соединений.

В третьей главе приведены методики проведения эксперимента и описаны физико-химические характеристики синтезированных соединений.

В целом, все поставленные автором диссертации задачи успешно решены. Выводы четко, ясно сформулированы и согласованы, полностью отражают суть диссертации. Выводы соответствуют известным данным в области химии периферических реакций и металлокомплексного катализа и укладываются в общие концепции органической химии.

Основные положения диссертации в достаточной мере освещены в научных журналах с высоким импакт-фактором (Журнал органической химии, Известия АН. Сер. хим., Tetrahedron, Tetrahedron Lett., J.Org.Chem. и др.).

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации

Диссертационная работа по своей структуре, а также постановке задач исследований научно обоснована и последовательна. Положения, выносимые на защиту, подтверждены и доказаны, чему способствовало использование современного исследовательского оборудования, включая такие методы анализа, как одномерная, гомо- и гетероядерная ЯМР-спектроскопия, масс- и ИК-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ. Основные выводы

диссертанта базируются на известных и основополагающих принципах тонкого органического синтеза и согласуются с известными экспериментальными данными в области органического синтеза. Полнота и качество изложения материала позволяет полноценно оценить корректность каждого вывода. Представленные в диссертационной работе результаты докладывались и обсуждались на конференциях международного и всероссийского уровня.

Таким образом, обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертации не вызывает сомнений.

4. Научная новизна и практическое значение результатов диссертации

Научная новизна диссертационного исследования заключается в развитии 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 непердельными соединениями различной структуры, а также окислительных превращений полученных циклоаддуктов.

Разработаны катализаторы на основе соединений Ti, позволяющие осуществлять селективную гомодимеризацию ЦГТ и 7-алкил-1,3,5-ЦГТ с получением новых полициклических соединений.

Показано, что Ti-катализируемая циклосодимеризация ЦГТ с 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диеном проходит с образованием 14-спироциклопропангексацикло[6.5.1.0_{2,7}.0_{3,12}.0_{6,10}.0_{9,13}]тетрадец-4-ена и 6-спироциклопропанпентацикло[7.5.0.0_{2,7}.0_{3,5}.0_{4,8}]тетрадека-10,12-диена.

Впервые реализовано [6π+2π]-циклоприсоединение 1,2-диенов к ЦГТ, 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенам и бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам, катализируемое новой двухкомпонентной системой R₂TiCl₂-R'_nAlCl_{3-n}, приводящее к практически важным мостиковым карбоциклам с высокими выходами.

Разработаны эффективные каталитические системы Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ и Ti(acac)₂Cl₂-Et₂AlCl, с использованием которых осуществлена циклосодимеризация ЦГТ, C-1(7) замещенных ЦГТ и бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов с моно- и дизамещенными алкинами с образованием ранее неописанных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов и бис(бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)алканов.

Разработан способ синтеза новых мостиковых полициклических структур - бис(эндо-бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов) и бис(эндо-бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов) на основе каталитического [6π+2π]-циклоприсоединения α,ω-диалленов и α,ω-диалкинов к ЦГТ.

Впервые осуществлено Co(I)-катализируемое [6π+2π]-циклоприсоединение 1,2-диенов, терминальных алкинов и 1,3-диенов к N-

карбозтокси(фенокси)азепинам с получением ранее неописанных гетероциклических мостиковых соединений - замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов, 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов и 16-азатрицикло[9.4.1.0_{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов с высокими выходами.

Разработан эффективный однореакторный 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 ЦОТ, катализируемой трехкомпонентной системой $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$.

Осуществлен синтез новых функционально-замещенных 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 с высокими выходами.

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%). 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.

Практическая значимость работы обусловлена развитием эффективных методов синтеза полициклических систем. Созданы эффективные методы синтеза широкого круга би-, три- и полициклов на основе реакций каталитической циклосодимеризации ЦГТ, ЦОТ, ЦОТТ и *N*-замещенных азепинов с неопредельными соединениями различной структуры. В ходе исследований обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* ряда синтезированных бицикло[4.2.1]нонтриенов, бицикло[4.2.2]декатетраенов, бицикло[4.3.1]декатриенов, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов и 16-азатрицикло[9.4.1.0_{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов.

5. Замечания и пожелания

1. При димеризации ЦГТ последовательными $[6\pi+2\pi]$ и $[4\pi+2\pi]$ циклоприсоединениями возможно образование 4 аддуктов, 2 наиболее устойчивых из которых, судя по литературным данным и данным автора диссертации, удастся выделить. Однако при вовлечении в реакцию 7-алкилзамещенного ЦГТ выделен только один изомер. Остается непонятным, почему не образуется второй устойчивый изомер, так как электронные и стерические факторы тождественны в обоих случаях.
2. В продолжение первого вопроса, не очень понятно, почему не наблюдаются аддукты $[4\pi+2\pi]$ циклоприсоединения бутадиена и изопрена с продуктом $[6\pi+2\pi]$ присоединения этих соединений. Не ясна также

причина отсутствия продукта $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединения ЦГТ и норборнадиена или ЦГТ и спиропроизводного норборнадиена.

3. Имеются досадные описки и неточности. На стр. 9 и далее по тексту автореферата (стр. 94 и далее диссертационной работы) гомодимеры ЦГТ называются пентациклическими соединениями, в то время как это гексациклические соединения. На стр. 30-31 автореферата (стр. 165-166 диссертационной работы) валентные таутомеры циклооктатетраена изображены как резонансные структуры, с чем я не могу согласиться.

Данные замечания не снижают научного или практического значения диссертационной работы и направлены на улучшение восприятия работы.

6. Заключение

Диссертационная работа Кадиковой Гульнары Назифовны «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» является самостоятельным законченным научным исследованием, в котором развито новое научное направление в области химии мостиковых карбо- и гетероциклических систем и соответствует критериям, изложенным в п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., так как она соответствует п.п.1, 3 и 10 паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия. В диссертационной работе разработаны и реализованы эффективные препаративные методы синтеза мостиковых карбо- и гетероциклических систем на основе реакций каталитической циклодимеризации циклических полиенов с непредельными соединениями и окислительных превращений синтезированных циклоаддуктов. На основе изложенного считаю, что Кадикова Гульнара Назифовна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой органической
и биоорганической химии
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования

Талипов Рифкат Фаатович

«Уфимский университет науки и технологий»,
доктор химических наук
(02.00.03- Органическая химия),
профессор (02.00.03 - Органическая химия)


« 29 » декабря 2022 г.

Адрес организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий»
450076, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32

E-mail оппонента: talipovrf@mail.ru

Тел. оппонента: 8(347) 229-97-29

E-mail организации: rector@uust.ru

Телефон организации: 8(347)272-63-70. Факс: 273-67-78

Подпись д.х.н., проф. Талипова Р.Ф. заверяю

Ученый секретарь УУНиТ



 Ефименко Н.В.