

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

Мостиковые полициклические соединения находят широкое применение в качестве компонентов ракетных топлив и ключевых структурных блоков в медицинской химии. Поэтому востребованной является разработка эффективных методов синтеза таких соединений, содержащих различные заместители. В этой связи, тема работы Кадиковой Гульнары Назифовны, направленной на разработку каталитических методов получения разнообразных полициклических соединений на основе циклогептатриенов, азепинов, циклооктатриенов и циклооктатетраенов, безусловно, является важной и актуальной.

Рецензируемая диссертация построена традиционным способом, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и библиографии. Работа изложена на 470 страницах, содержит 14 таблиц, 180 схем и 32 рисунка. Список литературы включает 266 наименований.

В литературном обзоре приведен обзор реакций циклоприсоединения с использованием в качестве субстратов 1,3,5-циклогептатриенов, 1,3,5-циклооктатриена, 1,3,5,7-циклооктатетраена и их гетероциклических аналогов (замещенных азепинов и тиепин-1,1-диоксида) в присутствии комплексов переходных металлов. Литературный обзор очень полезен, предоставляя исчерпывающее описание предшествующих диссертационному исследованию работ. На основании анализа литературных данных и поставлены конкретные задачи работы.

Во второй главе приведены результаты собственных исследований. Первая часть работы посвящена описанию катализируемой комплексами переходных металлов гомодимеризации 1,3,5-циклогептатриенов, а также титан-катализируемому циклоприсоединению 1,2- и 1,3-диенов, норборна-2,5-диенов и алкинов к 1,3,5-циклогептатриену и некоторым его производным. Показано, что наиболее универсальной каталитической системой, позволяющей получать разнообразные целевые продукты с хорошими выходами, является $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$. В случае вовлечения в реакции циклоприсоединения терминальных алкинов подходящей каталитической системой оказалась $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$, сочетающая удобство использования и высокую селективность. Использование в качестве субстратов *N*-замещенных азепинов позволило синтезировать соответствующие гетероциклические аналоги ранее полученных

карбоциклических продуктов. Далее в реакции циклоприсоединения были вовлечены 1,3,5-циклооктатриен и 1,3,5,7-циклооктатетраен, что позволило существенно расширить набор структурных типов образующихся продуктов.

При переходе к новым типам превращений во всех случаях проводилась тщательная работа по подбору подходящих условий превращений, включая варьирование компонентов каталитических систем, растворителей, продолжительности и температуры реакций. Для новых трансформаций были предложены возможные механизмы превращений. Варьирование строения заместителей позволило в большинстве случаев установить границы применимости реакций и синтезировать большой набор новых соединений, перспективных для изучения их биологической активности.

Для набора бицикло[4.2.2]декатетраенов, полученных из 1,3,5,7-циклооктатетраенов, были исследованы некоторые окислительные трансформации под действием метаклорнадбензойной кислоты, позволившие получить соответствующие диолы, дикетоны и полиэпоксиды.

Изучение цитотоксической активности большого набора полученных продуктов позволило выявить целый ряд соединений, демонстрирующих высокую противоопухолевую активность в субмикромольном и наномольном диапазонах концентраций, причем многие соединения демонстрируют избирательную цитотоксическую активность по отношению к опухолевым линиям клеток по сравнению с фибробластами. Сочетание высокой активности и существенных индексов селективности делает весьма перспективными дальнейшие исследования этих типов аддуктов с целью дизайна новых противоопухолевых препаратов.

Отмечу, что каждый раздел диссертационной работы завершается небольшим конкретным заключением, что очень удобно и наглядно.

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 высокого разрешения, ИК-спектроскопию и элементный анализ.

Научная новизна и значимость результатов связаны, прежде всего, с разработкой эффективных каталитических систем, позволяющих каталитическим циклоприсоединением непредельных соединений различной структуры к циклическим три- и тетраенам получать разнообразные мостиковые карбо- и гетероциклические соединения. Среди полученных продуктов выявлены соединения с высокой противоопухолевой активностью.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 25 статьях, опубликованных в уважаемых отечественных и международных журналах, включая Journal

of Organic Chemistry, Успехи химии, European Journal of Organic Chemistry и другие. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о высокой оценке химическим сообществом работ автора и широкой апробации работы.

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 почти не содержит опечаток. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

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

1. В литературном обзоре одно и то же соединение может иметь разные номера. Так, например, циклоаддукт **31** (стр. 22) приведен так же под номерами **32**, **35** и **39** (стр. 23 и 24). Соединение **113** имеет также номера **135a** и **137a**, двойные номера и у соединений **134a** (оно же **136a**) и **138a** (**151p**).
2. На стр. 71 во втором абзаце должно быть не «[6π+2π]-Фотоциклоприсоединение диенов», а «[6π+4π]».
3. Разделы 2.5.2 и 2.7.2. Чем можно объяснить столь высокую стереоселективность образования продуктов реакций замещенных азепинов и 1,3,5,7-циклооктатетраена с 1,2-диенами?
4. На Схеме 2.8.1.55, содержащей предполагаемый механизм окислительной скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраена в бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола, и в тексте к ней, никак не обсуждаются результаты эксперимента в дейтериием.
5. При описании результатов изучения цитотоксической активности следовало привести информацию о том, к каким типам опухолей относятся использованные линии клеток. В разделе 2.9 не приведены данные положительного контроля (препарата сравнения).
6. Экспериментальная часть. Для соединений **1** и **2** не приведены выходы. Если они не были разделены (а данные R_f у них совпадают), то как были определены температуры плавления?
7. Второй абзац заключения начинается с фразы «Одновременно разработанные каталитические системы». В чем состоит важность этой «одновременности»?

Видно, что все приведенные выше замечания носят технический или дискуссионный характер и не затрагивают существа работы.

Заключение

В работе соискателя Кадиковой Г.Н. разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области современного органического синтеза, а именно в создании эффективных методов каталитического синтеза мостиковых карбо- и гетероциклических соединений.

Представленная работа по своей новизне, научному уровню проведения исследований и полученным результатам соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Кадикова Гульнара Назифовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Волчо Константин Петрович



«16» января 2023 г.

доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор РАН, 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)

E-mail: volcho@nioch.nsc.ru, тел.: 8 (383) 330-88-50.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

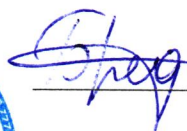
Адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9

E-mail: benzol@nioch.nsc.ru; тел.: 8 (383) 330-88-50. Сайт организации: <http://web.nioch.nsc.ru>

Подпись Волчо Константина Петровича заверяю,

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

к.х.н.



/ П.А. Бредихин

«16» января 2023 г.