

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кадиковой Гульнары Назифовны
«КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ ЦИКЛОГЕПТАТРИЕНОВ,
АЗЕПИНОВ И ЦИКЛООКТАТРИ(ТЕТРА)ЕНОВ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ
МОСТИКОВЫХ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ»,
представленной на соискание ученой степени доктора
химических наук по специальности: 1.4.3-Органическая химия

Химия полициклических соединений представляет актуальную область современной органической химии в виду широкого применения в электронике, фармацевтической промышленности и ракетно-космической отрасли. Интерес к синтезу и изучению превращений соединений данного класса еще более возрос после обнаружения их в числе метаболитов растений, грибов, водорослей, и других организмов, обладающих высокой противовирусной, противоопухолевой, антибактериальной активностью. К числу эффективных и широко применяемых методов синтеза новых полициклических соединений рассматривают реакции каталитического циклоприсоединения к циклическим триенам и тетраенам. В качестве последних значительный интерес представляют 1,3,5-циклогептатриены, 1,3,5-циклооктатриены, 1,3,5,7-циклооктатетраены и азепины, характеризующиеся высокой доступностью. При этом реакции циклосодимеризации с их участием мало изучены и требуют проведение более глубокого исследования. Поэтому цель настоящей диссертационной работы, сформулированная как «разработка высокоэффективных и селективных методов синтеза ранее неописанных мостиковых карбо- и гетероциклов на основе реакций каталитической циклосодимеризации 1,3,5-циклогептатриена и его С-1 и С-7-замещенных производных, бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов, 1,3,5-циклооктатриена, 1,3,5,7-циклооктатетраена и *N*-карбозокси(фенокси)азепинов с алкадиенами, алкинами и алкадиинами» безусловно является актуальной, а полученные результаты вносят значительный вклад в решение проблемы их доступности для практического использования.

Судя по автореферату автором осуществлена обширная программа исследований, включающая разработку эффективных методов получения широкого круга мостиковых карбо- и гетероциклических соединений на основе реакции каталитической циклосодимеризации циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов. Определены перспективные направления практической ценности синтезированных соединений. Так, показано, что взаимодействие 1,3,5-циклогептатриена с норборна-2,5-диеном и 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диеном в присутствии $Ti(acac)_2Cl_2-[Al]$ протекает с образованием продуктов $[6\pi+4\pi]$ - и $[2\pi+2\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения, соотношения которых значительно зависит от природы восстановителя. Впервые изучено Ti -катализируемое циклоприсоединение замещенных алленов к 1,3,5-циклогептатриенам.

Найден эффективный подход к синтезу бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов и бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов катализируемой $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ реакцией $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,3,5-циклогептатриена и 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенов с алкил(фенил)замещенными алленами и Si-, N-содержащими алкинами соответственно. Проведен синтез *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов и исследована их Ti-катализируемое $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение с алленами и Si-содержащими алкинами, приводящее к образованию *бис*(7-(дифенилметил)бицикло[4.2.1]нона-2,4-диен)алканам и *бис*(7-триметилсиллил-8-алкил(фенил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)алканам соответственно. Предложена кобальт-содержащая каталитическая система $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$, позволяющая провести циклодимеризацию 1-замещенных 1,3,5-циклогептатриенов с различными, в том числе с функциональными группами, терминальными алкинами. Установлено, что данное $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение протекает с образованием замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов в виде двух региоизомеров. На основе кобальт(I)-катализируемого $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения алкинов и 1,2-диенов к N-карбоэтокси(феноксид)азепинам выполнен синтез широкого ряда 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов и (E)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов соответственно. Показано, что данные реакции имеют общий характер и позволяют получить целевые продукты циклодимеризации с функциональными группами разной химической природы. Впервые осуществлено $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,3,5-циклооктатриена к 1,3-диенам и α,ω -диенам, выполненное с помощью каталитической системы $Co(acac)_2(dppe)/ZnI_2/Zn$, протекающая с образованием ранее неизвестных мостиковых карбоциклов – трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-7,9-диенов. Продемонстрирована высокая эффективность каталитической системы из $Co(acac)_2$, *dppe*, Zn и ZnI_2 в реакциях 1,3,5,7-циклооктатетраена с алкинами, позволившая получить различные функционально-замещенные бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены с высоким выходом. Co(I)-Катализируемой реакцией циклоприсоединения 1,2-диенов, с различной природой заместителей, к 1,3,5,7-циклооктатетраену синтезирован ряд бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов. Продемонстрирован синтетический потенциал бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов. Показано, что последние под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты претерпевают, ранее не описанную, окислительно-скелетную перегруппировку с образованием бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триенов. Выявлено значительное влияние природы заместителя в бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенах на селективность данного превращения. Предложен метод получения ранее не описанных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-дионон окислением бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов реактивом

Саретта. Изучено эпоксирирование замещенных бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов и трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты, протекающие с получением ранее неизвестных полициклических оксирановых соединений.

Результаты исследования цитотоксического действия большой группы синтезированных соединений в отношении опухолевых клеток линий Jurkat, K562, U937 и HL60 свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения противоопухолевых свойств некоторых из них.

Автореферат написан хорошим научным языком с минимальными методическими и стилистическими недостатками. Вместе с тем, как у человека, впервые ознакомившегося с настоящей работой, по некоторым моментам возникли вопросы или недопонимание:

1. В результате выполненного исследования для проведения реакций каталитической циклосодимеризации циклических триенов и тетраенов предложены две каталитические системы - $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ и $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$. Причиной разработки последней каталитической системы явилось протекание гомоциклотримеризации терминальных алкинов при проведении реакции в присутствии $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$. Так как все последующие реакции циклоприсоединения, после разработки каталитической системы на основе комплекса кобальта, были проведены с ее помощью возникли следующие вопросы. Была ли бы эффективна первая каталитическая система - $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ в реакциях, например, циклоприсоединения 1,2-диенов к *N*-карбоэтоксизепину или 1,3,5,7-циклооктатетраену? Какой бы каталитической системе автор отдал бы предпочтение при получении целевых продуктов с выходами одного порядка?

2. При проведении окисления бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **67b-e** *m*-хлорнадбензойной кислотой использовали условия - CH_2Cl_2 , 0°C (3 ч), 25°C (12 ч), а аналогичную реакции с бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенами **69g-i**, содержащими как и **67b-e** алкильный заместитель проводили в немного другом ($CHCl_3$, 0°C (3 ч), 40°C (3 ч), 25°C (12 ч). С чем это связано и не могло ли это оказать влияние на соотношение образующихся региоизомерных продуктов?

3. В название главы 1 - Гомодимеризация 1,3,5-циклогептатриенов, катализируемая комплексными соединениями Ti, Ni, Nb, Zr, Ta, Co указан кобальт, комплексы которого отсутствует в содержании главы.

Результаты исследования прошли широкую апробацию на международных и всероссийских конференциях. Автором, по материалам диссертации, опубликовано 25 статей в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, получено 22 патента Российской Федерации.

Анализ содержания автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Кадиковой Гульнары Назифовны представляет собой целостное и завершенное научное исследование, проникнутое внутренним единством, и результаты, полученные автором, не вызывают никаких сомнений.

Таким образом, диссертационная работа Кадиковой Гульнары Назифовны «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических» представляет собой законченный научный труд и по актуальности темы, методическому уровню, научной новизне, объему выполненных исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в п.п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3-Органическая химия.

д.х.н. (специальность 1.4.3 – Органическая химия)
ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии
Отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
раб тел.: (383)3308533; khariton@nioch.nsc.ru

13.02.2023

Харитонов Юрий Викторович

Я, Харитонов Юрий Викторович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.218.02, и их дальнейшую обработку.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 9
Телефон: (383)330-88-50, Факс: (383)330-97-52
e-mail: benzol@nioch.nsc.ru

Подпись в.н.с., д.х.н. Харитонova Юрия Викторовича удостоверяю:
ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН
кандидат химических наук



Бредихин Роман Андреевич