

Председателю диссертационного совета  
24.1.218.02 при УФИЦ РАН  
д-ру хим. наук, проф. Хурсану С.Л.

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.02  
по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание  
ученой степени доктора наук на базе Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра  
Российской академии наук**

от «28» *окт.* 2022 года по ознакомлению с диссертационной работой

Кадиковой Гульнары Назифовны, представленной на соискание  
ученой степени доктора химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия

**Председатель комиссии** – д-р хим. наук, проф. Докичев Владимир Анатольевич.

**Члены комиссии:**

д-р хим. наук, проф. Мифтахов Мансур Сагарьярович

д-р хим. наук, проф. Ахметова Внира Рахимовна

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.02, ознакомившись с диссертационной работой старшего научного сотрудника лаборатории каталитического синтеза Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Кадиковой Гульнары Назифовны на тему «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, пришла к следующему заключению:

**1. Актуальность темы**

Мостиковые карбо- и гетероциклические соединения используются в качестве перспективных прекурсоров для разработки современных лекарственных препаратов (например, таксол, изокомен, ингенол, римантадин, мемантин, тромантадин и другие аналоги), а также уникальных мономеров для получения богатых энергией компонентов ракетных топлив, эффективных преобразователей солнечной энергии и других ценных

материалов. В этой связи разработка регио- и стереоселективных методов синтеза новых мостиковых би-, три- и полициклических соединений, исходя из доступных реагентов на основе реакций циклоприсоединения, является одной из наиболее актуальных и востребованных областей современного органического синтеза.

Одним из рациональных подходов к синтезу мостиковых карбо- и гетероциклических соединений являются реакции каталитического циклоприсоединения с участием циклических триенов и тетраенов. В данном направлении исследований перспективным мономером выступает 1,3,5-циклогептатриен (ЦГТ), реакции циклосодимеризации которого позволяют получать широкий спектр труднодоступных и практически важных карбоциклов в одну препаративную стадию. В литературе присутствуют главным образом работы по фотоиндуцированному циклоприсоединению (ЦГТ) трикарбонилхрома(железа, рутения). Каталитические превращения представлены циклосодимеризацией ЦГТ под действием соединений Ti-, Co-, Cr-, Mo-, Cu- и Rh. При этом, несмотря на имеющиеся заделы, практически не изучены реакции каталитического циклоприсоединения замещенных ЦГТ, в том числе азепинов.

В тоже время, малоизученными в синтезе мостиковых полициклических соединений являются 1,3,5-циклооктатриен (ЦОТ) и 1,3,5,7-циклооктатетраен (ЦОТТ). В мировой литературе присутствуют единичные публикации по каталитическим превращениям с использованием комплексов Mo и Co. При этом особого внимания заслуживают  $[6\pi+2\pi]$  циклоаддукты ЦОТТ с алкинами – бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены, структурные особенности которых позволяют проводить химические трансформации с широким диапазоном возможностей. Например, бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены подвергаются реакциям скелетной перегруппировки под действием различных электрофильных реагентов с образованием бицикло[4.3.1]дека-2,4,7-триенов. Таким образом, разработка эффективных методов синтеза новых мостиковых карбо- и гетероциклов на основе реакций каталитического циклоприсоединения с участием 1,3,5-циклогептатриенов, 1,3,5-циклооктатриена, 1,3,5,7-циклооктатетраена и *N*-карбозтокси(феноксид)азепинов является важной и актуальной задачей. Указанные превращения открывают перспективы для синтеза широкого круга труднодоступных полициклических соединений, обладающих высоким прикладным значением.

## **2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором диссертационной работы совместно с научным консультантом проводилось определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования. Личный вклад Кадиковой Г. Н. состоит в анализе литературных данных, планировании и непосредственном проведении экспериментальных работ, обсуждении и оформлении

результатов исследований, подготовке статей. Все представленные в диссертации результаты, получены лично автором либо при его непосредственном участии.

### 3. Достоверность результатов проведенных исследований

Научные положения выдвинуты на основе анализа собственных экспериментальных данных. Высокая достоверность полученных результатов достигнута в результате идентификации исходных веществ и продуктов реакций методами одномерной ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектроскопии, ИК-спектроскопии, и рентгеноструктурного анализа.

### 4. Научная новизна

Развито новое научное направление 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 неопределёнными соединениями различной структуры, а также окислительных превращений полученных циклоаддуктов.

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

Впервые реализовано  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,2-диенов,  $\alpha,\omega$ -диалленов к 1,3,5-циклогептатриенам и бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам, катализируемое новой двухкомпонентной системой на основе комплексов титана ( $\text{R}_2\text{TiCl}_2\text{-R}'_n\text{AlCl}_{3-n}$ , R = асас,  $\text{Pr}^i\text{O}$ ,  $\text{Bu}^i\text{O}$ ;  $\text{R}' = \text{Et}$ ,  $\text{Bu}$ ,  $n = 2, 3$ ), приводящее к новым мостиковым карбоциклам с высокими выходами (55-90%).

Разработаны эффективные каталитические системы  $\text{Co(асас)}_2(\text{dppf})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  и  $\text{Ti(асас)}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$ , с использованием которых осуществлена циклосодимеризация 1,3,5-циклогептатриенов и бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов с алкинами и  $\alpha,\omega$ -диалкинами 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 (61-89%).

Реализован комплекс исследований, отличающихся принципиальной новизной, по изучению реакций Co(I)-катализируемого  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,2-диенов и алкинов к ЦОТТ и *N*-карбозтокси(фенокс)азепинам с получением новых классов карбо- и гетероциклических мостиковых соединений – бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов и 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов с высокими выходами (65-96%).

Разработан эффективный одnoreакторный метод синтеза широкого круга трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов на основе реакции  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,3-

бутадинов и  $\alpha,\omega$ -динов к ЦОТ катализируемой трехкомпонентной системой  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ .

Впервые изучены окислительные превращения полученных мостиковых карбоциклов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты, в ходе которых обнаружена окислительная скелетная перегруппировка бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов в практически важные бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола.

## 5. Практическая значимость

Особый интерес и практическую значимость представляют результаты биологических исследований синтезированных в диссертационной работе мостиковых карбо- и гетероциклов. С использованием современных клеточных технологий впервые исследована цитотоксическая активность *in vitro* бицикло[4.2.1]нонатриенов, 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. Полученная библиотека ранее неописанных карбо- и гетероциклических соединений представляет несомненный интерес в качестве основы в области создания инновационных лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний.

## 6. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано **70** работ, из которых **25** статей (включая **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.

Требования к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренные пунктами 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней, выполнены.

### Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Dzhemilev, U. M. Catalytic  $[6\pi+2\pi]$ -cycloaddition of alkynes, 1,2- and 1,3-dienes to 1,3,5-cycloheptatrienes involving Ti complexes / U. M. Dzhemilev, **G. N. Kadikova**, D. I. Kolokoltsev, V. A. D'yakonov // Tetrahedron. – 2013. – V. 69. – P. 4609-4611.

2. D'yakonov, V. A. Titanium-Catalyzed  $[6\pi+2\pi]$ -Cycloaddition of Alkynes and Allenes to 7-Substituted 1,3,5-Cycloheptatrienes / V. A. D'yakonov, **G. N. Kadikova**, D. I. Kolokoltsev, I. R. Ramazanov, U. M. Dzhemilev // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – P. 4464-4470.

3. Dyakonov, V. A. Cobalt-Catalyzed  $[6+2]$  Cycloaddition of Alkynes with 1,3,5,7-Cyclooctatetraene as a Key Element in the Direct construction of Substituted

Bicyclo[4.3.1]decanes / V. A. Dyakonov, **G. N. Kadikova**, L. U. Dzhemileva, G. F. Gazizullina, I. R. Ramazanov, U. M. Dzhemilev // J. Org. Chem. – 2017. – V. 82 (1). – P. 471-480.

4. D'yakonov, V. A. The Synthesis of Bicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes by  $[6\pi+2\pi]$ -Cycloaddition of 1-Substituted 1,3,5-Cycloheptatrienes Catalyzed by Titanium and Cobalt Complexes / V. A. D'yakonov, **G. N. Kadikova**, R. N. Nasretdinov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev // J. Org. Chem. – 2019. – V. 84. – P. 9058-9066.

5. D'yakonov, V. A. Targeted Synthesis of 9-Azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes by Cobalt(I)-Catalyzed  $[6\pi+2\pi]$ -Cycloaddition of Alkynes to *N*-Substituted Azepines and Their Antitumor Activity / V. A. D'yakonov, **G. N. Kadikova**, R. N. Nasretdinov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev // Eur. J. Org. Chem. – 2020. – Is. 5. – P. 623-626.

### **7. Специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует отрасли науки «Химические науки» и паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам:

1. Выделение и очистка новых соединений;
3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул

### **8. Ценность научных работ соискателя**

Разработаны эффективные металлокомплексные катализаторы на основе соединений переходных металлов, позволяющие осуществлять реакции циклоприсоединения ЦГТ и его замещенных производных, ЦОТ(Т), а также *N*-карбозтокси(фенокси)азепинов с получением обширного спектра новых перспективных мостиковых карбо- и гетероциклических соединений. Синтезированные бицикло[4.2.1]нонади(три)ены, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)ены и бицикло[4.2.2]декатетраены актуальны в качестве уникальных прекурсоров для разработки важных биологически активных и лекарственных соединений.

Ценность разработанных каталитических систем, например,  $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$  и  $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$  заключается не только в высокой селективности действия в изучаемых реакциях циклоприсоединения с участием ЦГТ, ЦОТ(Т), азепинов, но и в удобстве препаративного использования и сравнительно низкой стоимости в отличие от известных аналогов.

К числу фундаментально значимых достижений диссертационной работы также следует отнести новые реакции окислительной скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов в практически важные бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолы под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты. Полученные функционально-замещенные бицикло[4.3.1]декатриены перспективны в качестве ценных фармацевтических субстанций и полупродуктов для органического синтеза.

Практически значимым достижением диссертационной работы являются результаты по 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.

#### **9. Научная зрелость соискателя**

Кадикова Гульнара Назифовна в ходе выполнения диссертационной работы проявила себя дисциплинированным, ответственным и высококвалифицированным специалистом, способным самостоятельно разрабатывать новое научное направление, ставить задачи исследования и эффективно их решать. На всех этапах работы над диссертацией Кадикова Г. Н. проявила высокий уровень теоретических знаний. Упорство, способность решать нестандартные задачи и анализировать полученную в ходе экспериментов информацию позволили ей выполнить большую, содержательную и сложную в методическом плане диссертационную работу. Кадикова Г. Н. является компетентным специалистом, владеющим необходимыми навыками практической и научной деятельности, по своей квалификации заслуживающим степени доктора химических наук.

#### **10. Проверка диссертации на наличие заимствованного материала без ссылки на авторов**

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что говорит о соблюдении требований, установленных **пунктом 14 Положения о присуждении ученых степеней**. Итоговая оценка оригинальности работы по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 63.25%, включая корректное цитирование 6.96% и корректное самоцитирование 24.28% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертация Кадиковой Гульнары Назифовны «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, которая полностью соответствует критериям п. 9-14 Положения о присуждении

ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. В диссертации отсутствуют достоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствует заимствованный материал без ссылок на авторов или источники заимствования. Текст диссертации, представленной в диссертационный совет 24.1.218.02, идентичен тексту диссертации, размещенному на сайте организации ([www.ufaras.ru](http://www.ufaras.ru)). Диссертация Кадиковой Гульнары Назифовны «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» может быть принята диссертационным советом 24.1.218.02 к защите по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Рекомендовать официальными оппонентами следующих специалистов:**

**Волчо Константина Петровича** - доктора химических наук, профессора РАН, главного научного сотрудника лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН); 630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9; тел.: 8 (383) 330-88-50; сайт: <http://web.nioch.nsc.ru>; e-mail: [volcho@nioch.nsc.ru](mailto:volcho@nioch.nsc.ru); директор НИОХ СО РАН: д-р физ.-мат. наук, профессор Багрянская Елена Григорьевна;

**Бермешева Максима Владимировича** - доктора химических наук, доцента, заведующего 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); 119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинский проспект, 29; тел.: +7(495) 647-59-27, доб. 3-01; сайт: <http://www.ips.ac.ru/>; e-mail: [bm@ips.ac.ru](mailto:bm@ips.ac.ru); директор ИНХС РАН: член-корр. РАН, д-р хим. наук Максимов Антон Львович;

**Талипова Рифката Фаатовича** - доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» (БашГУ); 450076, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32; тел.: 8 (347) 229-97-29; сайт: <https://bashedu.ru/>; e-mail: [talipovrf@mail.ru](mailto:talipovrf@mail.ru); и.о. ректора БашГУ: д-р хим. наук, профессор Захаров Вадим Петрович.

**Рекомендовать ведущую организацию:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ФИЦ КазНЦ РАН); 420111, Российская Федерация, Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31; тел.: +7(843)231-90-00; сайт: <https://knc.ru/>; e-mail: [presidium@knc.ru](mailto:presidium@knc.ru); директор ФИЦ КазНЦ РАН: д-р. физ.-мат. наук, член-корр. РАН Калачев Алексей Алексеевич.

**Председатель комиссии** – д-р хим. наук, проф. Докичев Владимир Анатольевич

**Члены комиссии:**

д-р хим. наук, проф.,

член-корр. АН РБ Мифтахов Мансур Сагарьярович

д-р хим. наук, проф. Ахметова Внира Рахимовна



«28» октября 2022 г.

## **Заключение**

**о допустимости выявленного объема текстовых совпадений между текстом диссертации и источниками, авторство которых установлено, для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной (квалификационной) работы**

по диссертации Кадиковой Гульнары Назифовны, выполненной на тему: «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» представленной на соискание ученой степени доктора наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Экспертная комиссия в составе д-р хим. наук, проф. Докичева В. А., д-р хим. наук, проф., член-корр. АН РБ Мифтахова М. С, д-р хим. наук, проф. Ахметовой В. Р. рассмотрела представленный для проведения экспертизы комплект документов в составе:

1. Полный текст диссертации в электронном виде.
2. Распечатка текста диссертации.
3. Автоматический отчет системы «Антиплагиат» о выявленных текстовых совпадениях с указанием ссылок на источники совпадающих фрагментов.

Отчет о выявленных текстовых совпадениях и о количественно оцененной степени близости каждого выявленного совпадения, проведенной в системе Антиплагиат ([www.antiplagiat.ru](http://www.antiplagiat.ru)) выявил 36.75% текстовых совпадений. Содержательная экспертиза текстовых совпадений с учетом ссылок на источники совпадающих фрагментов, детальной информации о совпадающих фрагментах показала, что выявленные совпадения представляют собой цитаты собственных материалов и корректное цитирование источников, с указанием ссылок на них.

Таким образом, на основании анализа информации о совпадающих фрагментах, их источниках и количества оцененной степени близости каждого выявленного совпадения комиссия постановила, что выявленный объем текстовых совпадений 36.75% допустим для рассмотрения рукописи диссертации как оригинальной научной работы. Диссертация Кадиковой Гульнары Назифовны, выполненная на тему: «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия может считаться полностью оригинальной работой.

**Приложение:** Автоматический отчет о проверке на плагиат диссертации «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» представленной на

соискание ученой степени доктора наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (система антиплагиат [www.antiplagiat.ru](http://www.antiplagiat.ru)).

Пояснения к автоматическому отчету:

1. Источники № 03, 19, 24, 32, 37-39, 44, 46, 47, 49, 51, 55-57, 59-61, 63, 65, 68-70, 72, 74, 76, 78, 80, 127 – ссылки на публикации автора диссертации.
2. Источники № 04 – являются ссылками на научную литературу по данной тематике, оформленными по ГОСТ.
3. Источники № 01, 02, 05-18, 20-23, 25-31, 33-36, 40-43, 45, 48, 50, 52-54, 58, 62, 64, 66, 67, 71, 75, 77, 79, 84-87, 89, 91-93, 95, 98, 100, 105, 109, 112-115, 118, 120-122, 125, 126, 128 – содержат общепринятые аббревиатуры и расшифровки, часто употребляемые фразы и словосочетания, не являющиеся предметом авторской работы.

Председатель экспертной комиссии:

д-р хим. наук, проф. Докичев Владимир Анатольевич

Члены комиссии:

д-р хим. наук, проф., член-корр. АН РБ Мифтахов Мансур Сагарьярович

д-р хим. наук, проф. Ахметова Внира Рахимовна

Председатель диссертационного совета 24.1.218.02

д-р хим. наук, проф. Хурсан С.Д.



Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02

канд. хим. наук Цыпышева И.П.

«28» апреля 2022 г.