

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор химических наук, профессор



*[Handwritten signature]*  
В.П. Захаров

*[Handwritten date]*  
2022 г.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
Уфимского федерального исследовательского центра  
Российской академии наук**

Диссертационная работа «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» Кадиковой Гульнары Назифовны выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН), в лаборатории каталитического синтеза.

В период подготовки диссертации соискатель Кадикова Г. Н. работала в должности младшего научного сотрудника лаборатории каталитического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института нефтехимии и катализа Российской академии наук (с 01.07.2014 г.); с 01.12.2018 г. в должности научного сотрудника лаборатории каталитического синтеза ИНК УФИЦ РАН, а с 16.12.2020 г. по настоящее время – в должности старшего научного сотрудника.

В 2007 г. Гульнара Назифовна окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Бирская государственная социально-педагогическая академия» с присуждением квалификации Учитель биологии и химии по специальности «Биология» с дополнительной специальностью «Химия».

В 2012 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук по теме: «Реакции [6π+2π]- и [6π+4π]-циклоприсоединения с участием 1,3,5-циклогептатриена, катализируемые соединениями переходных металлов» в диссертационном совете Д 002.062.01 при Институте нефтехимии и катализа РАН по научным специальностям 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.15 – Кинетика и катализ (диплом № 174215).

Научный консультант – Дьяконов Владимир Анатольевич, доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия и 02.00.15 – Кинетика и катализ), доцент, профессор РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

#### **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Кадиковой Г. Н. является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям.

#### **Наиболее существенные научные результаты, полученные лично соискателем**

Личный вклад Кадиковой Г. Н. состоит в непосредственном участии в постановке задач исследования, анализе литературных данных, планировании и проведении экспериментальных работ, обсуждении и оформлении результатов исследований, подготовке статей и апробации работы. Все результаты, приведенные в диссертации, получены либо лично автором, либо при его непосредственном участии. В совместных публикациях автору принадлежат все

результаты и выводы, посвященные перспективным для практического применения методам синтеза ранее неописанных мостиковых карбо- и гетероциклических систем. Автором развито новое научное направление в области химии мостиковых карбо- и гетероциклических соединений, включающее создание методов их синтеза и установление стереохимических аспектов строения, а также определение реакционной способности в окислительных трансформациях и механизма скелетной перегруппировки мостиковых карбоциклов. Выполнена программа ориентированных фундаментальных исследований по разработке эффективных препаративных методов синтеза широкого спектра практически важных функционально-замещенных бицикло[4.2.1]нонади(три)енов, трицикло[9.4.1.0<sup>2,10</sup>]гексадека-2,12,14-триенов, трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов, 16-азатрицикло[9.4.1.0<sup>2,10</sup>]гексадека-2,12,14-триенов и бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов реакциями каталитического [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]- и [4 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединения алкинов, алкадиенов и алкадиинов к 1,3,5-циклогептатриенам, *N*-карбозтокси(феноксид)азепинам, 1,3,5-циклооктатриену и 1,3,5,7-циклооктатетраену. С использованием современных клеточных технологий исследована цитотоксическая активность синтезированных мостиковых карбо- и гетероциклических соединений в отношении различных линий опухолевых клеток. Материалы исследований опубликованы в научной печати и представлены на научных конференциях.

### **Достоверность полученных результатов**

Высокая достоверность полученных результатов достигнута в результате применения для идентификации продуктов реакций одномерной (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектрологии, монокристаллической рентгеновской дифракции.

### **Научная новизна полученных результатов**

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 циклодимеризации циклических три(тетра)енов с непредельными

соединениями различной структуры, а также окислительных превращений полученных циклоаддуктов.

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

Впервые показано, что Ti-катализируемая циклодимеризация 1,3,5-циклогептатриена с 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диеном проходит с образованием 14-спироциклопропангексацикло[6.5.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>3,12</sup>.0<sup>6,10</sup>.0<sup>9,13</sup>]тетрадец-4-ена и 6-спироциклопропанпентацикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>3,5</sup>.0<sup>4,8</sup>]тетрадека-10,12-диена.

Разработаны эффективные каталитические системы Co(acac)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub> и Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl, с использованием которых впервые реализовано [6π+2π]-циклоприсоединение 1,2-диенов и алкинов к 1,3,5-циклогептатриенам и бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам, приводящее к практически важным мостиковым карбоциклам с высокими выходами (55–90%).

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 1,3,5-циклогептатриену.

Реализован комплекс исследований, отличающихся принципиальной новизной, по изучению реакций Co(I)-катализируемого [6π+2π]-циклоприсоединения 1,2-диенов, терминальных алкинов и 1,3-диенов к N-карбозокси(фенокси)азепинам с получением широкого спектра ранее неописанных классов гетероциклических мостиковых соединений с высокими выходами (74–96%).

Разработан эффективный однореакторный метод синтеза трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов с использованием реакции [4π+2π]-циклоприсоединения 1,3-бутадиенов и α,ω-диенов к 1,3,5-циклооктатриену катализируемой трехкомпонентной системой Co(acac)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub>.

Осуществлен синтез широкого круга новых функционально-замещенных мостиковых карбоциклов с высокими выходами (65–85%) на основе Co(I)-

катализируемого [6π+2π]-циклоприсоединения 1,2-диенов, алкинов и 1,3-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену.

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]декатри(тетра)енов и трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты проходит с образованием ранее неописанных полициклических оксирановых соединений.

С использованием современных клеточных технологий впервые исследована цитотоксическая активность синтезированных мостиковых карбо- и гетероциклов, среди которых обнаружены образцы соединений, обладающие высокой противоопухолевой активностью.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов**

Разработанные реакции и каталитические системы вносят существенный вклад в развитие методологических аспектов химии мостиковых карбо- и гетероциклических соединений, что обуславливает теоретическую значимость диссертационного исследования. Созданы эффективные методы синтеза широкого спектра практически важных функционально-замещенных би-, три- и полициклов на основе оригинальных реакций каталитической циклосодимеризации 1,3,5-циклогептатриенов, 1,3,5-циклооктатриена, 1,3,5,7-циклооктатетраена и *N*-замещенных азепинов с непредельными соединениями различной структуры. В ходе исследований обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* ряда синтезированных бицикло[4.2.1]нонатриенов, 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<sup>2,10</sup>]гексадека-2,12,14-триенов, что открывает перспективы их использования в качестве фармацевтических субстанций и ценных субстратов для органического синтеза. Таким образом, полученная библиотека полифункциональных карбо- и гетероциклов существенно обогащает арсенал знаний в области синтеза биологически активных соединений, и представляет

потенциальный интерес в качестве основы для разработки инновационных лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний.

### **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах**

По материалам диссертации опубликовано **70** работ, из которых **25** статей (включая **1** обзор) в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в Web of Science и Scopus, тезисы **23** докладов международных и российских научно-практических конференций, а также **22** патента РФ.

### **Список статей:**

1. Дьяконов, В. А. Циклосодимеризация 1,3,5-циклогептатриена и 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диена, катализируемая комплексами Ti / В. А. Дьяконов, Г. Н. Кадикова, Л. М. Халилов, У. М. Джемилев // Известия АН, Сер. хим. – 2011. – № 1. – С. 174–176.
2. Дьяконов, В. А. Каталитическое циклоприсоединение 1,2-диенов к 1,3,5-циклогептатриену с под действием  $TiCl_4-Et_2AlCl$  / В. А. Дьяконов, Г. Н. Кадикова, Л. М. Халилов, У. М. Джемилев // Известия АН, Сер. хим. – 2011. – № 3. – С. 489–492.
3. D'yakonov, V. A. Ti-catalyzed  $[6\pi+2\pi]$  cycloadditions of allenes with 1,3,5-cycloheptatriene / V. A. D'yakonov, G. N. Kadikova, U. M. Dzhemilev // Tetrahedron Lett. – 2011. – V. 52. – P. 2780–2782.
4. Дьяконов, В. А. Каталитическая гомодимеризация 1,3,5-циклогептатриенов под действием соединений на основе переходных металлов / В. А. Дьяконов, Г. Н. Кадикова, Д. И. Колокольцев, Л. М. Халилов, У. М. Джемилев // Известия АН, Сер. хим. – 2013. – № 2. – С. 442–444.
5. 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.
6. Дьяконов, В. А. Синтез Si- и N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов и бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов / В. А. Дьяконов, Д. И. Колокольцев, Г. Н. Кадикова, У. М. Джемилев // Известия АН, Сер. хим. – 2013. – № 4. – С. 1015–1018.

7. Дьяконов, В. А. [6π+2π]-Циклоприсоединение α,ω-диалленов и α,ω-диацетиленов к 1,3,5-циклогептатриену в присутствии TiCl<sub>4</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl / В. А. Дьяконов, **Г. Н. Кадикова**, Л. М. Халилов, У. М. Джемилев // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49 (8). – С. 1157-1160.
8. D'yakonov, V. A. Catalytic [6π+2π]-cycloaddition of Si-containing alkynes to 7-substituted 1,3,5-cycloheptatrienes under the action of Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl / V. A. D'yakonov, **G. N. Kadikova**, D. I. Kolokol'tsev, I. R. Ramazanov, U. M. Dzhemilev // J. Organomet. Chem. – 2015. – V. 794. – P. 23–26.
9. D'yakonov, V. A. Titanium-Catalyzed [6π+2π]-Cycloaddition of Alkynes and Allenes to 7-Substituted 1,3,5-Cycloheptatrienes / V. A. D'yakonov, **G. N. Kadikova**, D. I. Kolokol'tsev, I. R. Ramazanov, U. M. Dzhemilev // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – P. 4464-4470.
10. Dyakonov, V. A. Cobalt(I)-catalyzed [6π+2π]-cycloadditions of 1,2-dienes to 1,3,5,7-cyclooctatetraene / V. A. Dyakonov, **G. N. Kadikova**, G. F. Gazizullina, L. M. Khalilov, U. M. Dzhemilev // Tetrahedron Lett. – 2015. – V. 56. – P. 2005-2007.
11. Кадикова, Г. Н. Региоселективное [6π+2π]-циклоприсоединение 1,2-диенов к 7-замещенным 1,3,5-циклогептатриенам, катализируемое Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl / **Г. Н. Кадикова**, Д. И. Колокольцев, Е. С. Мещерякова, В. А. Дьяконов, У. М. Джемилев // Известия АН, Сер. хим. – 2016. – № 1. – С. 195–199.
12. Дьяконов, В. А. Первый пример [6π+2π]-циклоприсоединения 1,2-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену, катализируемого соединениями Co(I) / В. А. Дьяконов, **Г. Н. Кадикова**, Г. Ф. Газизуллина, У. М. Джемилев // Известия АН, Сер. хим. – 2016. – № 1. – С. 200–202.
13. 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]decenes / 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.
14. Dyakonov, V. A. Cobalt(I)-catalyzed [4π+2π]-cycloaddition reactions of 1,3-diyne with 1,3,5-cyclooctatriene / V. A. Dyakonov, **G. N. Kadikova**, R. N. Nasretdinov, U. M. Dzhemilev // Tetrahedron Lett. – 2017. – V. 58. – P. 1839–1841.

15. Dyakonov, V. A. Titanium-Catalyzed  $[6\pi+2\pi]$ -Cycloaddition of Si-containing Alkynes to bis(1,3,5-Cycloheptatriene-7-yl)alkanes / V. A. Dyakonov, G. N. Kadikova, R. N. Nasretdinov, D. I. Kolokol'tsev, U. M. Dzhemilev // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – P. 1714–1716.
16. D'yakonov, V. A. Oxidative skeletal rearrangement of bicyclo[4.2.2]deca-2,4,7,9-tetraenes to bicyclo[4.3.1]deca-2,4,8-triene-7,10-diols and study of the antitumor activity of the products *in vitro* / V. A. D'yakonov, G. N. Kadikova, L. U. Dzhemileva, G. F. Gazizullina, M. M. Yunusbaeva, U. M. Dzhemilev // *Tetrahedron.* – 2018 – V. 74 (30). – P. 4071–4077.
17. D'yakonov, V. A. Cobalt(I)-Catalyzed Cycloaddition of Functionally Substituted Alkynes and 1,3-Diynes to 1,3,5,7-Cyclooctatetraene in the Synthesis of Bicyclo[4.2.2]deca-2,4,7,9-tetraenes / V. A. D'yakonov, G. N. Kadikova, G. F. Gazizullina, U. M. Dzhemilev // *ChemistrySelect.* – 2018. – V. 3 (22). – P. 6221-6223.
18. Дьяконов, В. А. Химия 1,3,5-циклогептатриенов с участием комплексов переходных металлов / В. А. Дьяконов, Г. Н. Кадикова, У. М. Джемилев // *Успехи химии.* – 2018. – Т. 87 (8). – С. 797-820.
19. Дьяконов, В. А. Каталитическое  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,2-диенов к бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам под действием  $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$  / В. А. Дьяконов, Г. Н. Кадикова, Л. М. Халилов, У. М. Джемилев // *ЖОрХ.* – 2018. – Т. 54 (6). – С. 833-839.
20. 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.
21. D'yakonov, V. A. Synthesis and Antitumor Activity Assay of Epoxy Bicyclo[4.2.2]deca-2,4,7,(9)-tri(tetra)enes and Tricyclo[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]heptadeca-2,12,14,16-tetraene / V. A. D'yakonov, G. N. Kadikova, G. F. Gazizullina, L. U. Dzhemileva, A. R. Tulyabaev, U. M. Dzhemilev // *Curr. Org. Chem.* – 2019. – V. 23 (10). – P. 1158–1165.
22. D'yakonov, V. A. Reactions of functionally substituted bicyclo[4.2.2]deca-2,4,7,9-tetraenes with *m*-chloroperbenzoic acid and *in vitro* evaluation of Product



Cytotoxicity against tumor cells / V. A. D'yakonov, G. N. Kadikova, G. F. Gazizullina, I. R. Ramazanov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev // Mendeleev Commun. – 2019. – V. 29 (5). - P. 517-519.

23. 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.

24. Kadikova, G. N. Cobalt(I)-catalyzed  $[6\pi+2\pi]$ -cycloaddition of allenes to *N*-carbethoxy(phenoxy)azepines for the synthesis of 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4-dienes / G. N. Kadikova, V. A. D'yakonov, R. N. Nasretdinov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev // Tetrahedron. – 2020. – V. 76 (10). – P. 130996.

25. Kadikova, G. N. Synthesis of new alkynyl containing 9-azabicyclo[4.2.1]nonatrienes from diynes and azepines / G. N. Kadikova, V. A. D'yakonov, R. N. Nasretdinov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev // Mendeleev Commun. – 2020. – V. 30. – P. 318–319.

#### **Соответствие содержания диссертации паспорту специальности**

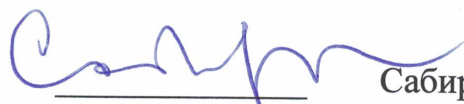
Диссертационная работа Кадиковой Гульнары Назифовны соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно пунктам: 1 – «Выделение и очистка новых соединений»; 3 – «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

Диссертация «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» Кадиковой Г. Н. рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

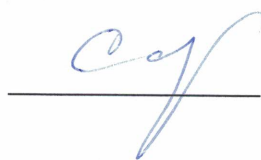
Присутствовало на заседании 30 человек. Результаты голосования: «За» – 30 чел., «Против» – нет, «Воздержалось» – нет, протокол № 1 от 11 февраля 2022 г.

Председатель объединенного  
семинара ИНК УФИЦ РАН  
д.х.н., доцент



Сабиров Д.Ш.

Секретарь объединенного  
семинара ИНК УФИЦ РАН  
к.х.н., доцент



Савченко Р.Г.