

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.218.02, СОЗДАННОГО НА
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 21 июня 2023 г. № 98

О присуждении Кадиковой Гульнаре Назифовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 3 ноября 2022 г. (протокол заседания № 92) диссертационным советом 24.1.218.02, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (450054, г. Уфа, проспект Октября, 71; диссертационный совет создан в соответствии с приказом № 370/нк от 20 декабря 2018 г.).

Соискатель – Кадикова Гульнара Назифовна, 11 мая 1985 года рождения. 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 руководитель канд. хим. наук, доцент Дьяконов Владимир Анатольевич.

С 16 декабря 2020 г. по настоящее время работает в должности 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 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в лаборатории каталитического синтеза Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

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.

Официальные оппоненты:

Волчо Константин Петрович – доктор химических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук,

Бермешев Максим Владимирович – доктор химических наук, доцент, заведующий 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,

Талипов Рифкат Фаатович – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (до 01.11.2022 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет»)

дали положительные отзывы на диссертацию.

В отзывах оппонентов указано, что диссертация Кадиковой Гульнары Назифовны «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» представляет собой законченное научное исследование, в котором разработаны теоретические положения по созданию эффективных препаративных методов синтеза мостиковых карбо- и гетероциклических систем на основе реакций каталитической циклодимеризации циклических полиенов с непредельными соединениями и окислительных превращений синтезированных циклоаддуктов, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области современного органического синтеза, а именно развито новое научное направление в области химии мостиковых карбо- и гетероциклических систем. Представленная работа по своей актуальности тематики, научной новизне, значению для науки и практики, объему и уровню 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 её автор Кадикова Гульнара Назифовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (г. Казань) (ФИЦ КазНЦ РАН) в своем положительном отзыве, подписанном Чугуновой Еленой Александровной, д-ром хим. наук, старшим научным сотрудником лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», утвержденном Калачевым Алексеем Алексеевичем, директором ФИЦ КазНЦ РАН, д-ром физ.-мат. наук, чл.-корр. РАН, указала, что диссертация Кадиковой Гульнары Назифовны «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области синтетической органической химии. Научная новизна диссертационного исследования заключается в создании нового научного направления в области химии мостиковых карбо- и гетероциклических систем, включающего создание эффективных методов их синтеза на основе реакций каталитической циклодимеризации циклогептатриенов, циклооктатри(тетра)енов и азепинов с непредельными соединениями различной структуры. В заключении отмечается, что представленная работа «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Кадикова Гульнара Назифовна, заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Соискатель имеет 70 работ, в том числе, по теме диссертации опубликовано 25 статей (включая 1 обзор) в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в Web of Science и Scopus, а также 23 тезиса докладов международных и российских научно-практических конференций, получено 22 патента РФ. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационной работы: представлены результаты анализа данных, полученных при проведении экспериментальных исследований. Все результаты, представленные на защиту, опубликованы в виде статей в рецензируемых научных журналах. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

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. Dyakonov, V. A. Cobalt(I)-catalyzed $[6\pi+2\pi]$ -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.

3. 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.

4. 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.

5. Dyakonov, V. A. Cobalt(I)-catalyzed [4 π +2 π]-cycloaddition reactions of 1,3-diynes 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.

6. Dyakonov, V. A. Titanium-Catalyzed [6 π +2 π]-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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. D'yakonov, V. A. The Synthesis of Bicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes by [6 π +2 π]-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.

11. D'yakonov, V. A. Targeted Synthesis of 9-Azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes by Cobalt(I)-Catalyzed [6 π +2 π]-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.

На автореферат диссертации поступило 8 отзывов от:

д-ра хим. наук, профессора, заведующего кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Злотского Семена Соломоновича и д-ра хим. наук, профессора, профессора кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Султановой Риммы Марсельевны; чл.-корр. РАН, д-ра хим. наук, профессора, заведующего лабораторией фторорганических соединений Салоутина Виктора Ивановича и д-ра хим. наук, ведущего научного сотрудника лаборатории фторорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук Горбуновой Татьяны Ивановны; д-ра хим. наук, зав. Отделом тонкого органического синтеза, зам. директора

Института катализа им. Г.К. Борескова СО РАН Адонина Николая Юрьевича; д-ра хим. наук, зав. лабораторией металлокомплексной активации малых молекул Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН Бурлакова Владимира Васильевича; д-ра хим. наук, чл.-корр. РАН, профессора, главного научного сотрудника лаборатории Фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук» Миронова Владимира Федоровича; д-ра хим. наук, профессора кафедры «Физика» Уфимского государственного нефтяного технического университета Кузнецова Валерия Владимировича; д-ра хим. наук, профессора кафедры органической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Уфимский Университет Науки и Технологий», доцента Латыповой Эльвиры Разифовны; д-ра хим. наук, ведущего научного сотрудника лаборатории медицинской химии Отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Харитонов Юрия Викторовича.

В положительных отзывах на автореферат имеются следующие вопросы, замечания и пожелания:

1. в автореферате автор указал, что является соавтором в 22 патентах РФ. Поисковая система на сайте ФИПС (fips.ru) на поисковый запрос «Кадикова Г.Н.» в категории «Автор изобретения» выдала 0 результатов, а на поисковый запрос «Дьяконов В.А.» выпал 31 результат, но среди этих результатов соавтор Кадикова Г.Н. не найдена. Нет сомнений, что диссертант имеет 22 патента РФ, как указано на стр. 8 автореферата, но необходимо было хотя бы выборочно представить координаты этих патентов;
2. автор диссертационной работы пользуется двумя типами описания характера циклоприсоединения. Зачастую используется, например, «[6п+2п] циклоприсоединение», а иногда как «[6 + 2]» (стр. 9, Схема 1 или статья № 13 из списка работ автора: 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). Что является более корректным?;
3. на многих страницах автореферата представлены схемы взаимодействий с таблицами, в колонках которых указаны соотношения образовавшихся продуктов. Какими методами определены эти соотношения? Также остается не понятным, все ли смеси продуктов были разделены на индивидуальные соединения?;
4. недостаточным для автореферата является обоснование второго участника-реагента в реакциях циклоприсоединения;
5. стр. 13, схема 5: чем объясняется отсутствие взаимодействия ЦГТ с 7-спироциклопропилнорборна-2.5-диеном в присутствии каталитической системы $TiCl_4-Et_2AlCl$ в растворителе ТГФ?;
6. автореферат содержит ссылки на работы зарубежных коллег с указанием только фамилии, видимо, первого автора (стр. 9, 32). Для подобной информации необходимы

полные координаты статьи, обзора или монографии;

7. при оценке противоопухолевой активности синтезированных в работе соединений их перспективность неспециалисту оценить сложно, так как не приведены соответствующие параметры для препаратов сравнения. Нельзя ли пояснить этот вид биологической активности в сравнении с известными и применяемыми сегодня препаратами?

8. В автореферате на рисунках приведены структуры полученных автором соединений, определенные с помощью метода рентгеноструктурного анализа. К сожалению, на подписях к рисункам отсутствует минимально необходимая информация о длинах связей и основных углах, что обычно представляет интерес для читателя.

9. В ряде случаев (схемы 10, 20, 27, 41) автор констатирует образование лишь одного из двух ожидаемых изомеров. Второй либо отсутствует вовсе, либо получается в следовых количествах. К сожалению, никаких попыток объяснения этого интересного результата в работе не сделано. Имеет место и определенная терминологическая неточность: на с. 23 под схемой 22 читаем: «Циклоприсоединение алкина к бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алкану проходит стереоселективно с образованием *син*-изомера (*анти*-изомер присутствует в следовых количествах)». Очевидно, что такой процесс, как и вышеуказанные, более справедливо следовало бы назвать *стереоспецифичным*.

10. На схемах 28 (соединения 55aa-bm) и 29 (соединения 57aa-bm) говорится о двух ротамерах, возникающих в результате ограниченного вращения заместителя вокруг C-N связи. Была ли у автора возможность оценить величину барьера такого вращения?

11. Почти во всех случаях автор отмечает достаточно высокие выходы целевых продуктов (выше 60-70%). Тем интереснее узнать, что образуется в остатке в ходе синтеза пентацикла **1** (табл. 1, выход 40%), гомодимера **2** (табл. 1, выход 48%) и бицикла **67a** (схема 34, выход 25%)?

12. На с. 20 в разделе 4.1, посвященном синтезу бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов титан-катализируемым $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединением алкинов к 1,3,5-циклогептатриену, автор пишет: «В то же время использование в данной реакции в качестве катализаторов $TiCl_4$ или $(RO)_2TiCl_2$ ($R = i-Pr, t-Bu$) не приводит к получению целевых циклосодимеров». Хотелось бы узнать, *к чему* тогда приводит такая реакция (и приводит ли она к чему-либо вообще)?

13. На сс. 25 и 32 автор упоминает работы М. Ашара; такую информацию было бы вполне уместно проиллюстрировать одной-двумя подстрочными ссылками.

14. Первый вывод является констатирующим по характеру; с учетом вводной части к разделу **Выводы** (с. 44) его вполне можно было опустить.

15. В результате выполненного исследования для проведения реакций каталитической циклосодимеризации циклических триенов и тетраенов предложены две каталитические системы - $Ti(асас)_2Cl_2-Et_2AlCl$ и $Co(асас)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$. Причиной разработки последней каталитической системы явилось протекание гомоциклотримеризации терминальных алкинов при проведении реакции в присутствии $Ti(асас)_2Cl_2-Et_2AlCl$. 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 - $Ti(асас)_2Cl_2-Et_2AlCl$ 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?

16. При проведении окисления бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **67b-e** м-хлорнадбензойной кислотой использовали условия - CH_2Cl_2 , 0 °С (3 ч), 25 °С (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°С (3 ч), 40 °С (3 ч), 25 °С (12 ч). С чем это связано и не могло ли это оказать влияние на соотношение образующихся региоизомерных продуктов?

17. 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.

Во всех отзывах отмечается актуальность, научная новизна, достоверность сделанных выводов, практическая значимость, а также соответствие требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а также то, что автор диссертационной работы, Кадикова Гульнара Назифовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук **Волчо Константин Петрович** является ведущим специалистом в области синтеза и исследования природных и биологически активных карбо- и гетероциклических соединений, в том числе автором статей по схожей тематике. Доктор химических наук по специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения, доцент, заведующий 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 **Бермешев Максим Владимирович** является ведущим специалистом в области изучения термических и каталитических реакций напряженных углеводородных и кремнийорганических циклических соединений, полимеризации непредельных циклических мономеров. Доктор химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, профессор, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» **Талипов Рифкат Фаатович** является ведущим специалистом в области химии карбо- и гетероциклических соединений, в том числе изучения механизмов образования продуктов реакции Принса.

Выбор ведущей организации обоснован тем, что в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский

научный центр Российской академии наук» (г. Казань) на протяжении многих лет проводятся исследования, связанные с синтезом и трансформацией би- и полициклических соединений, в том числе мостиковых карбо- и гетероциклов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработано новое научное направление в области химии мостиковых карбо- и гетероциклических соединений, включающее создание методов их синтеза на основе реакций каталитического циклоприсоединения 1,3,5-циклогептатриенов, азепинов, 1,3,5-циклооктатриена и 1,3,5,7-циклооктатетраена, а также окислительных трансформаций мостиковых карбоциклов;

предложены новые эффективные каталитические системы на основе солей и соединений Ti, Ni, Nb, Ta и Zr для селективной гомодимеризации 1,3,5-циклогептатриенов в напряженные пентациклические соединения;

синтезированы ранее неописанные мостиковые гекса- и пентациклические карбоциклы с помощью титан-катализируемой циклосодимеризации 1,3,5-циклогептатриена с 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диеном;

разработаны эффективные каталитические системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ и $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$, с использованием которых впервые осуществлено каталитическое циклоприсоединение 1,2-диенов и алкинов к 1,3,5-циклогептатриенам, приводящее к получению новых Si-, N-, O-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов и бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с высокими выходами (60-90%);

предложен эффективный метод синтеза новых классов мостиковых полициклических соединений - *бис*(бицикло[4.2.1]нона-2,4-диен)алканов и *бис*(бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен)алканов с использованием реакции титан-катализируемого $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,2-диенов и алкинов к *бис*(1,3,5-циклогептатриенил)алканам;

осуществлены реакции каталитического циклоприсоединения широкого спектра функционально-замещенных алкинов и 1,2-диенов к *N*-карбоэтокси(феноксид)азепинам в присутствии трехкомпонентной каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ с получением практически важных мостиковых гетероциклических соединений - замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов и 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов;

разработана эффективная и селективнодействующая каталитическая система на основе $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$, позволяющая осуществлять синтез замещенных трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-7,9-диенов $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединением 1,3-бутадиенов и α,ω -диенов к 1,3,5-циклооктатриену;

предложен способ регио- и стереоселективного синтеза новых гетерофункциональных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов на основе кобальт(I)-катализируемого циклоприсоединения алкинов и 1,2-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену;

впервые разработан эффективный метод синтеза ранее труднодоступных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов с использованием реакции окислительной скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-

хлорнадбензойной кислоты. Предложен наиболее вероятный механизм скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]декатетраенов в бицикло[4.3.1]декатриены;

осуществлены реакции эпексидирования 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 *m*-хлорнадбензойной кислотой, приводящие к образованию ранее неописанных полициклических оксирановых соединений.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что разработанные в диссертационной работе реакции и каталитические системы вносят значительный вклад в развитие методологических аспектов химии мостиковых карбо- и гетероциклических соединений, способствующих расширению возможностей направленного синтеза целевых карбо(гетеро)циклов. Созданные в диссертационной работе методологические основы заключаются в выявлении новых закономерностей в реакционной способности циклогептатриенов, азепинов и циклоокта(три)тетраенов во взаимодействии с широким кругом ненасыщенных соединений, а также в разработке эффективных каталитических систем, позволяющих осуществлять указанные реакции циклосодимеризации. Полученные результаты способствуют формированию важных теоретических положений, касающихся основных типов реакций каталитического циклоприсоединения характерных для циклогептатриенов, азепинов и циклоокта(три)тетраенов, предполагаемого механизма данных превращений, а также стереохимических аспектов строения образующихся при этом циклоаддуктов. Показано, что с использованием разработанной титан-содержащей каталитической системы $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ впервые осуществлено регио- и стереоселективное циклоприсоединение алленов и дизамещенных алкинов к 1,3,5-циклогептатриенам с получением широкого спектра новых функционально-замещенных бицикло[4.2.1]нонади(три)енов с высокими выходами (60-90%). Установлено, что разработанная трехкомпонентная каталитическая система $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$ позволяет проводить циклоприсоединение алленов, терминальных алкинов и симметричных 1,3-диенов к циклогептатриенам, азепинам и циклоокта(три)тетраенам с селективным образованием ранее неописанных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов, трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-7,9-диенов и бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов. Впервые обнаружено явление окислительной скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты, приводящее к образованию ранее труднодоступных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолюв. Предложен наиболее вероятный механизм скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]декатетраенов в бицикло[4.3.1]декатриены.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

созданы эффективные методы синтеза обширного спектра практически важных функционально-замещенных мостиковых карбо(гетеро)циклов (бицикло[4.2.1]нонади(три)енов, бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов). Синтезированная библиотека мостиковых циклоаддуктов представляет значительный интерес в качестве ключевых структурных

блоков в синтезе ценных биологически активных соединений и инновационных лекарственных средств для лечения социально значимых заболеваний;

разработан эффективный подход к синтезу целого ряда перспективных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов с использованием реакции окислительной скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты;

выявлена высокая противоопухолевая активность *in vitro* полученных 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, что открывает перспективы их использования в качестве фармацевтических субстанций и ценных субстратов для органического синтеза, в том числе в разработке противоопухолевых препаратов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

для экспериментальных работ установление состава и структуры полученных соединений осуществлено с использованием методов ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, двумерных гомо- и гетероядерных корреляций, рентгеноструктурного анализа, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа. **Теоретическая часть работы** построена на известных данных и фактах, согласующихся с ранее опубликованными материалами по теме диссертации;

идея работы базируется на анализе современной отечественной и зарубежной литературы по реакциям циклоприсоединения 1,3,5-циклогептатриена, 1,3,5-циклооктатриена и 1,3,5,7-циклооктатетраена;

использованы современные данные научных исследований по теме диссертации, опубликованные в рекомендованных ВАК рецензируемых научных изданиях, в том числе с применением современных систем сбора и обработки информации (электронные базы данных Scopus (Elsevier), Web of Science (Thomson Reuters)).

Личный вклад соискателя состоит в разработке идеи создания эффективной методологии синтеза новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений на основе реакций каталитического циклоприсоединения циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов. Автором выполнена основная часть эксперимента, сбор и обработка литературных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, подготовка научных статей к публикации, апробация результатов исследований.

В ходе защиты и обсуждения диссертации официальными оппонентами и членами диссертационного совета были высказаны следующие **критические замечания и вопросы:**

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 дейтерием.
 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»?
 8. Диссертант часто упоминает в диссертации и автореферате об оптимизации каталитических систем, используемых в работе для реакций циклоприсоединения, и повышении их эффективности. Однако не приводит критерии оценки эффективности каталитических систем.
 9. В случае образования продукта **8** (схема 2.2.5) и родственных соединений диссертант не комментирует возможную ориентацию фрагмента ЦГТ в структуре полученного циклоаддукта. Был ли циклоаддукт получен в виде одного изомера или в виде смеси изомеров?
 10. Наблюдалась ли олигомеризация/полимеризация исходных реагентов и продуктов циклоприсоединения при использовании Ti-содержащих катализаторов и алюминийорганических сокатализаторов?
 11. В случае эпоксицирования продуктов **72a-c,f** избытком *m*-CPBA одна из двойных связей остается незатронутой. Удалось ли автору найти условия для исчерпывающего эпоксицирования этих соединений и какая вероятная причина того, что одна двойная связь остается незатронутой в процессе эпоксицирования?
 12. Принимая во внимание обилие новых синтезированных и изученных в работе продуктов реакции циклоприсоединений, представляется важным поместить в конце диссертации раздел, сопоставляющий и обобщающий результаты, полученные в пяти главах диссертации, с авторской позицией по перспективам дальнейшего развития данного направления.
 13. 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.
 14. 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.

15. 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 оппонент не может согласиться.

Соискатель согласился с замечаниями 1, 2 и 12, на остальные ответил и привел собственную аргументацию (вопросы 3-11, 13-15):

- образование аддукта в виде единственного *E*-изомера в реакции кобальт-катализируемого циклоприсоединения 1,2-диенов к азепинам и циклооктатетраену связано с влиянием природы центрального атома катализатора, то есть кобальта. К примеру, титан-катализируемое циклоприсоединение 1,2-диенов к циклогептатриену всегда приводит к циклоаддуктам в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров, тогда как аналогичная реакция, но с использованием уже кобальтового катализатора приводит только к *E*-изомеру.

- результаты эксперимента с дейтерием обсуждаются выше, перед схемой с механизмом, поскольку эти данные являются одним из экспериментальных подтверждений достоверности приведенного затем механизма. С этой целью и был запланирован эксперимент с дейтерированным бициклом, предвещающим предполагаемый механизм перегруппировки.

- я согласна с замечанием о необходимости представления информации о типах опухолей, к которым относятся использованные линии клеток. При исследовании противоопухолевой активности были использованы: клеточная линия Jurkat – это Т-клеточная лейкемия, линия K562 – это хроническая миелоидная лейкемия, линия U937 – это гистиоцитарная лимфома, а также HL-60 – промиелоцитарная лейкемия. В разделе 2.9 в качестве препарата сравнения был использован камптотецин.

- я согласна с замечанием, что в экспериментальной части необходимо привести выхода соединений 1 и 2. При получении гомодимеров 1 и 2 были использованы разные катализаторы, и, следовательно, в каждом случае свой выход аддукта, который указан в таблицах 2.1.1 и 2.1.2, в разделе обсуждение. Руководствуясь принципом лаконичности, в экспериментальной части мы не привели данные по выходам и ссылались на вышеупомянутые таблицы из раздела «обсуждение». Температуры плавления соединений 1 и 2 являются литературными данными.

- фразой «Одновременно разработанные каталитические системы» планировалось подчеркнуть достоинства разработанных в работе катализаторов, а именно, то, что они обладают комплексом необходимых свойств: это и высокая селективность действия в изучаемых реакциях циклоприсоединения, и удобство препаративного использования, а также сравнительно низкая стоимость в отличие от известных аналогов.

- мы оценивали эффективность разработанных каталитических систем благодаря следующим критериям: это степень регио- и стереоселективности процесса

циклоприсоединения при использовании конкретного катализатора, выход целевого циклоаддукта в данной реакции, а также насколько при этом удастся оптимизировать условия протекания самого процесса: к примеру, сократить продолжительность проведения эксперимента, снизить температуру реакции, получая при этом максимальный выход целевого продукта. Немаловажными критериями являются стабильность и устойчивость катализатора, а также его ценовая доступность.

- циклоаддукт 8 был получен в виде одного изомера, имеющего *эндо*-ориентацию циклогептадиенового фрагмента относительно норборнановой части молекулы. Согласно анализу энергии образования двух возможных *экзо*- и *эндо*-стереоизомеров, выполненному с использованием методов квантовой химии, установлено, что формирование *эндо*-изомеров является более предпочтительным. Наличие стерических напряжений в *экзо*-структуре, наряду с жестким тризамещенным циклопропановым фрагментом молекулы, препятствует реализации стереоизомера с *экзо*-ориентированным семичленным диеновым циклом.

- мы не наблюдали олигомеризацию или полимеризацию исходных реагентов и продуктов циклоприсоединения при использовании титан-содержащих катализаторов.

- даже в условиях большого избытка надкислоты окисления всех четырех двойных связей не происходит. Вероятно, это связано со стерическими затруднениями, препятствующими подходу электрофильного кислорода к двойной связи.

- вероятно, образование только одного изомера в реакции титан-катализируемой гомодимеризации 7-алкил-замещенных циклогептатриенов, следует объяснить возможной нестабильностью второй формы изомера при наличии в его структуре алкильного заместителя.

- теоретически продукт $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединения бутадиена (изопрена) к 1,3,5-циклогептатриену или бицикло[4.2.1]нона-2,4-диен может выступать в качестве диенофила благодаря наличию двойной связи, расположенной вне цикла. Однако, в условиях реакции содимеризации с использованием титан-содержащей каталитической системы $(Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl)$ данный вариант не реализуется, продукта $[4\pi+2\pi]$ циклоприсоединения бутадиена (изопрена) к бицикло[4.2.1]нона-2,4-диену мы не наблюдаем. Вероятно, здесь имеет место стерический фактор, поскольку в структурном плане бицикло[4.2.1]нона-2,4-диен является достаточно объемной молекулой и в связи с этим взаимодействие бутадиена (изопрена) с аддуктом стерически затрудняется. Также одна из наиболее возможных причин может заключаться в образовании достаточно прочных комплексов между системой двойных связей бицикло[4.2.1]нона-2,4-диена и центральным атомом катализатора, что впоследствии и блокирует дальнейшее взаимодействие. Ответ на вторую часть вопроса о причине отсутствия продукта $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединения ЦГТ и норборнадиена. В реакции ЦГТ с норборнадиеном наблюдается формирование двух циклоаддуктов. Один из которых, гексацикло-[6.5.1.0^{2,7}.0^{3,12}.0^{6,10}.0^{9,13}]-тетрадец-4-ен, и образуется по пути $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединения с последующей внутримолекулярной реакцией Дильса-Альдера.

- число циклов в полициклическом соединении равно минимальному числу связей, которое необходимо разорвать, чтобы получить ациклическое соединение. В случае гомодимеров

ЦГТ это число равно пяти, поэтому эти карбоциклы являются пентациклическими, следовательно, в диссертации указаны верные названия. Я согласна с замечанием о валентных таутомерах циклооктатриена. На схеме с изображением таутомеров циклооктатриена допущена опечатка: вместо двухсторонней резонансной стрелки нужно изобразить двойную стрелку.

Диссертационная работа Кадиковой Гульнары Назифовны «Каталитическое циклоприсоединение циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов в синтезе новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений» по своей актуальности, новизне, содержанию, научной и практической значимости соответствует критериям, содержащимся в пунктах 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.).

На заседании 21 июня 2023 г. диссертационный совет принял решение: за решение проблемы по разработке эффективных методов синтеза новых мостиковых карбо- и гетероциклических соединений на основе реакций каталитического циклоприсоединения циклогептатриенов, азепинов и циклооктатри(тетра)енов, совокупность которых является научным достижением в области органической химии, присудить Кадиковой Гульнаре Назифовне ученую степень доктора химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (Химические науки).

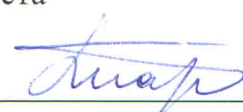
При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 7 докторов наук по профилю защищаемой специальности (1.4.3. Органическая химия) участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек, проголосовали: за – 16, против – нет, воздержавшихся – нет.

Председатель диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор



 / Хурсан Сергей Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета
24.1.218.02, д-р хим. наук, профессор



/ Шарипов Глюс Лябибович

21 июня 2023 г.