

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.377.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК
аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24 декабря 2024 г. № 11

о присуждении Ашаткиной Марии Александровне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез аннелированных карбо- и гетероциклов на основе катализируемой комплексами металлов внутримолекулярной восстановительной реакции Хека» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 22.10.2024 г. (протокол заседания № 8) диссертационным советом 24.2.377.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет» Министерства науки и высшего образования РФ, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244, приказ № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Ашаткина Мария Александровна, 29 мая 1998 года рождения, в 2020 году с отличием окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет» по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия», в период с 2020 по настоящее время обучается в очной аспирантуре ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки», профиль Органическая химия. С 2020 г. по настоящее время работает в должности ассистента кафедры «Органическая химия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет» Минобрнауки РФ.

Диссертация выполнена на кафедре «Органическая химия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Самарский государственный технический университет» Минобрнауки РФ.

Научный руководитель – Резников Александр Николаевич, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры «Органическая химия» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» Минобрнауки РФ.

Официальные оппоненты: **Чернышев Виктор Михайлович**, д.х.н., профессор РАН, главный научный сотрудник Центра энергетических технологий, лаборатории катализа Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий»; **Ларионов Владимир Анатольевич**, д.х.н., ведущий научный сотрудник отдела элементоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», дали **положительные отзывы на диссертацию**.

Ведущая организация – **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург**, в своем положительном отзыве, подписанном д.х.н., заведующим кафедрой физической органической химии Толстым Петром Михайловичем, д.х.н., профессором, профессором кафедры физической органической химии Боярским Вадимом Павловичем и утвержденном проректором по научной работе, к.ф.-м.н. Микушевым Сергеем Владимировичем, указала, что тематика работы является актуальной и появляющиеся возможности использования полученных автором новых результатов в синтезе новых перспективных материалов и фармсубстанций делают ее практически значимой.

Соискатель имеет 18 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 11 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах. Суммарный объем опубликованного материала – 8.73 печатных листа, из них 5.67 печатных листа – **личный вклад автора**.

Основные работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях:

1. Reznikov, A.N. Recent developments in asymmetric Heck type cyclization reactions for constructions of complex molecules / A.N. Reznikov, M.A. Ashatkina, Y.N. Klimochkin // Org. Biomol. Chem. – 2021. – V. 19. – P. 5673-5701.

2. Reznikov, A.N. Reductive Heck cyclization of cage containing compounds: Convenient access to adamantyl-substituted indolines and spiro-homoadamantane-oxindole / A.N. Reznikov, M.A. Ashatkina, S.Y. Vostruhina, Y.N. Klimochkin // Tetrahedron Lett – 2023. – V. 116. – 154322.

3. Ashatkina, M.A. Chiral vicinal diamines as promising ligands in Pd-catalyzed reductive Heck type cyclizations / M. A. Ashatkina, A. N. Reznikov, D. S. Nikerov, D. I. Shamshina, M. V. Sizova, V. A. Shiryaev, Y. N. Klimochkin // Mendeleev Commun. – 2024. – V. 34. – P. 389–391.

На диссертацию и автореферат поступило 7 положительных отзывов:

1. Отзыв ведущей организации. Замечания: 1. Автором получено большое количество данных, поэтому результаты воспринимались бы лучше, если бы, помимо конкретных схем для каждого из продуктов, была общая сводная итоговая схема с указанием всех полученных продуктов и наилучших препаративных выходов для них (без других подробностей). Схема, приведенная в диссертации на странице 73, упоминает только 7 из 25 продуктов восстановительной реакции Хека, полученных автором. Наличие итоговой схемы позволило бы полнее оценить синтетическую значимость разработанного метода и сравнительную применимость его для соединений разных типов. 2. В работе ощущается недостаток иллюстративного материала. Некоторые вопросы упомянуты только в тексте, не сопровождаясь соответствующими схемами. 3. Недостаточно внимания уделено механизмическим вопросам. Конечно, синтетическая направленность работы не требует обязательного углубления в особенности конкретных стадий реакции, но было бы лучше прояснить некоторые вопросы. 4. На схеме на странице 19 автореферата появляется необычный стереохимический дескриптор (*bl*). Но при более пристальном рассмотрении видно, что это не просто одна опечатка, а несколько. В автореферате верно указан дескриптор исходного (*S*)-изоиндолин-1-она **32a** (если изображение на схеме не случайно и не ошибочно), а вот в диссертации (стр.89) тот же энантиомер имеет дескриптор (*R*). В экспериментальной же части вообще не указана стереохимия ни исходного изоиндолин-1-она, ни образующегося из него тиона. Поэтому неясно, имел ли автор дело с энантиомером или с рацематом? И если с энантиомером, то с каким? Определялась ли стереохимия конечного тиона, или рацемический продукт в экспериментальной части изображен случайно?

2. Отзыв официального оппонента, д.х.н., профессора РАН Чернышева В.М. Замечания: 1. Автору целесообразно было исследовать стабильность вицинальных диаминов, которые использовались в качестве лигандов, в условиях палладий-катализируемых превращений. Не исключено, что существенную роль в катализе восстановительной реакции хека играют безлигандные формы палладия, образующиеся в результате разложения комплексов, что может объяснять низкую энантиоселективность. 2. Во многих реакциях, в которых получены рацемические продукты. Исследовал ли автор в этих реакциях эффективность «безлигандных» каталитических систем? 3. Каков возможный механизм действия краун-эфира? 4. На странице 12 диссертации автор пишет «Окислительное присоединение галогенпроизводных к комплексам низковалентных переходных металлов протекает как согласованный процесс, в котором разрыв связи C-X синхронизирован с образованием связей M-C и M-X.» Однако это далеко не всегда так, и имеется много работ, в которых показана возможность стадийного процесса. 5. В описаниях характеристик полученных веществ количество протонов в спектре ЯМР ^1H не всегда согласуется с брутто-формулой, без каких-либо пояснений.

3. Отзыв официального оппонента, д.х.н. Ларионова В.А. Замечания: 1. В диссертации и автореферате не пронумерованы схемы, что затрудняет восприятие результатов. 2. Таблица 4 (стр. 83). Есть ли объяснение почему энантиоселективность реакции сильно варьируется даже при введении заместителей в пара-положение ароматического кольца? 3. В схеме к Таблице 4 (стр. 83) в продукте 32 изображение метильной группы не может быть в плоскости, она должна быть направлена к нам или от нас. То же самое на рисунке 6 (стр. 88). 4. На Схеме к Таблице 7 (стр. 91) не понятно откуда появляется метильная группа во 2-м положении в продукте 35. Хотелось бы услышать комментарий. 5. В экспериментальной части для соединений ряда **16a-16f,1** в ^1H ЯМР спектрах везде не хватает двух протонов для бензильной CH_2 группы. 6. В экспериментальной части для продукта **39** в ^1H ЯМР спектре недостаточно двух протонов для ароматического кольца. 7. Стр. 76 Для соединения **29** не приведена энантиомерная чистота, определяли ли *ee*? 8. Автореферат. Нумерация Таблицы 9 не корректная, должна быть Таблица 8. Приведенные выходы в данной таблице низкие, а какова конверсия? Если полная, то образуются ли какие-то побочные продукты?

4. Отзыв д.х.н., чл.-корр. РАН Федорова А.Ю. и к.х.н., Щегравиной Е. С. (ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород). Без замечаний.

5. Отзыв д.х.н., профессора Гаврилова К. Н. (ФГБОУ ВО "Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина"). Без замечаний.

6. Отзыв д.х.н. Аверина А.Д. и к.х.н. Абеля А.С. (ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»). Замечания: 1. В работе отмечена важность выбора прекурсора палладия для получения комплекса *in situ*, однако в качестве предшественника каталитической системы на основе никеля исследован только NiBr_2 и этот выбор никак не прокомментирован.

7. Отзыв к.х.н. Агаркова А.С. (Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук»). Замечания: 1. С чем связано побочное образование 1-(проп-1-ен-2-ил)адамантана (стр. 15) при добавлении в качестве лиганда трифенилфосфина в условиях получения продукта циклизации **30**? 2. Были ли синтезированы другие производные изоиндолин-1-тиона, помимо соединения **33**, в результате реакции изоиндолин-1-онов **32** с реагентом Лавессона (стр.19)? 3. Были ли проведены исследования, подтверждающие наличие биологической активности у полученных соединений, и как введение адамантильного каркаса должно сказаться на этой активности?

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации по диссертации проводился из числа специалистов, компетентных в области органической химии и металлокомплексного катализа, обосновывался их публикационной активностью и способностью дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **показано**, что комплексы палладия с хиральными вицинальными диаминами являются эффективными катализаторами внутримолекулярной восстановительной реакции Хека с участием *N*-(2-фенилаллил)- и *N*-[2-(адамантан-1-ил)аллил]-замещенных амидов и простых эфиров, а также *орто*-броманилидов 2-фенилакриловой кислоты;

- **впервые показана** возможность асимметрической индукции в этой реакции (до 35% *ee*) при катализе комплексом палладия с (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамином.

- **разработан** метод получения 3-адамантилзамещенных индолинов и 2,3-дигидробензофуранов, спиро-гомоадамантан/оксиндола на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека каркасных субстратов с экзо- и эндоциклическими связями C=C. Внутримолекулярная восстановительная реакция Хека-Мацуда может быть использована как удобный способ циклизации стерически затрудненных адамантилсодержащих субстратов в мягких условиях.

- **разработан** метод получения 3,3-дизамещенных изоиндолин-1-онов путем Pd-катализируемой внутримолекулярной восстановительной реакции Хека енамидов *орто*-бромбензойной кислоты.

- **показано**, что использование каталитической системы Pd(OAc)₂ / (*R*)-C₃-Tunerphos позволяет получить нерацемические изоиндолин-1-оны (до 90% *ee*).

- **установлено**, что в ряду бис-фосфиновых лигандов в модельной Pd-катализируемой внутримолекулярной восстановительной реакции Хека 1-(2-бромфенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она наибольшая энантиоселективность (85% *ee*) достигается с лигандом (*R*)-SDP; введение адамантильного заместителя в молекулу непредельного субстрата приводит к значительному снижению энантиоселективности. Использование комплекса Ni(0) с бис-оксазолиновым лигандом позволяет достичь высокую энантиоселективность (97% *ee*) и в случае адамантилзамещенного α,β-непредельного кетона.

Теоретическая значимость работы определяется ключевой ролью восстановительной реакции Хека как метода построения карбо- и гетероциклических систем в современной органической химии. Полученные в настоящей работе данные о влиянии лигандного окружения на каталитические свойства комплексов, как полученных в индивидуальном виде, так и генерируемых *in situ*, послужат дальнейшему развитию теоретических представлений о реакциях кросс-сочетания и могут служить основой для создания новых, более эффективных каталитических систем.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики определяется тем, что разработаны новые эффективные катализаторы

восстановительной реакции Хека на основе комплексов палладия с синтетически доступными и недорогими хиральными вицинальными диаминами с потенциалом использования таких комплексов в асимметрических процессах. Разработанные в ходе настоящего исследования методы получения индолинов, 2,3-дигидробензофуранов и индан-1-онов, содержащих структурные фрагменты адамантана и гомоадамантана, могут быть использованы в синтезе соединений с потенциальной антивирусной и др. видами биологической активности. Разработаны подходы к синтезу энантиомерно обогащенных индан-1-онов (до 97% *ee*) и изоиндолин-1-онов (до 90% *ee*), которые являются полезными строительными блоками в синтезе веществ с потенциальной нейротропной (индатралин и его аналоги), антигипертензивной, противовоспалительной и противоопухолевой активностью. Получен массив экспериментальных данных по каталитическим свойствам комплексов палладия с хиральными бис-фосфиновыми лигандами в асимметрической восстановительной реакции Хека α,β -непредельных кетонов.

Результаты работы могут быть использованы в других лабораториях, работающих в области органического синтеза и гомогенного металлокомплексного катализа. В частности, на химическом факультете Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Санкт-Петербургском государственном университете, Санкт-Петербургском государственном технологическом институте.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: экспериментальные результаты получены с применением независимых физико-химических методов исследования с использованием комплекса сертифицированного оборудования, включающего ЯМР-спектрометр JEOL JNM ECX-400, автоматический CHNS-анализатор EuroVector EA-3000, спектрометр Shimadzu IRAffinity-1, оснащенный приставкой НВПО Specac® Quest ATR, спектрометры Bruker Ultraflex III MALDI-TOF/TOF и Agilent 6230 TOF LS/MS; Shimadzu Prominence LC-20AD (снабженном УФ-детектором) с использованием колонок ChiralpakAD-3 и Chiralpak AD-3R с неподвижной хиральной стационарной фазой, **теория построена** на достоверных, воспроизводимых экспериментальных данных и современных методах квантово-химических расчетов и согласуется с

общепринятыми теоретическими представлениями органической химии; **использовано** сравнение авторских данных с накопленной в литературе информацией о реакции Хека; **установлено**, что результаты, полученные автором при изучении восстановительной реакции Хека, не противоречат общепринятым теоретическим представлениям органической химии; **использованы** все доступные сведения из термодинамических, спектральных и физико-химических баз данных.

Личный вклад соискателя заключался в самостоятельном изучении и анализе литературных данных, выполнении экспериментальных исследований, интерпретации спектральных и физических характеристик полученных соединений. Также автором были установлены энантиомерные соотношения полученных нерацемических соединений методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой. Автор принимал активное участие в подготовке публикаций по теме диссертационного исследования. Все выводы, сделанные в работе, базируются на данных, полученных автором лично или при непосредственном участии.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: существенных замечаний высказано не было.

Соискатель Ашаткина М. А. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, привела собственную аргументацию, а также согласилась с рядом замечаний.

На заседании 24.12.2024 г. диссертационный совет принял решение присудить Ашаткиной М. А. ученую степень кандидата химических наук за развитие методов металлокомплексного катализа в органическом синтезе.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве человек, из них докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – 0.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета
24 декабря 2024 г.



Климочкин Юрий Николаевич

Ивлева Елена Александровна