

ОТЗЫВ

официального оппонента Абея Антона Сергеевича,

кандидата химических наук, доцента,

на диссертационную работу

Вострухиной Светланы Юрьевны

**«Катализируемые комплексами переходных металлов
восстановительная реакция Хека и каскадные превращения
в синтезе азагетеро- и полициклических соединений»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Металлокомплексный катализ стал неотъемлемой частью современного органического синтеза, о чем свидетельствуют три Нобелевские премии, которыми в 21-м веке отмечены ключевые достижения в этой области. Одним из важнейших направлений применения этой методологии является энантиоселективный каталитический синтез. Молекулы, содержащие в своей структуре хиральные центры, входят в состав природных соединений и биологически активных веществ, применяемых в различных областях медицины. Получение таких соединений с высокой энантиомерной чистотой является важнейшей задачей современной органической химии, как с теоретической, так и с практической точки зрения. Особый интерес представляют соединения, содержащие в своей структуре полициклические углеводородные фрагменты (адамантан, пинен, норадамантан, гомоадамантан и др.), так как они проявляют противовирусные, нейротропные, противопаркинсонические, антидиабетические и антимикробные свойства, а также исследуются как противоопухолевые агенты. Исключительно актуальным остается поиск новых противовирусных препаратов, что требует исследования новых соединений с потенциальной биологической активностью и разработки удобных подходов к их синтезу.

Диссертационное исследование Вострухиной Светланы Юрьевны посвящено актуальной и интересной теме – разработке синтетических подходов к каталитическому асимметрическому синтезу насыщенных пяти- и шестичленных карбо- и гетероциклов, содержащих хиральные центры. Большое внимание в работе уделено соединениям, содержащим адамантан, гомоадамантан и нопинан. Для реализации целей работы исследована восстановительная реакция Хека и родственные каскадные превращения. Таким образом, поставленная в диссертационной работе цель является **актуальной фундаментальной задачей**, решение которой имеет большое значение для

практических целей, так как открывает подходы к синтезу перспективных лекарственных препаратов.

Диссертация Вострухиной С.Ю. построена по классической схеме и содержит все необходимые разделы: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение и список литературы.

В литературном обзоре рассмотрены репрезентативные примеры внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений в синтезе молекул с различным размером цикла. Детально обсуждаются современные представления о механизмах этих реакций и используемые каталитические системы. В обзоре рассмотрены синтезы пяти-, шести-, семичленных карбо- и гетероциклов, а также циклов среднего размера. Убедительно продемонстрирован синтетический потенциал выбранной реакции и справедливо отмечено, что примеры асимметрического синтеза используют сложные и коммерчески недоступные фосфиновые лиганды, а также что для синтеза каркасных полициклических молекул применение этих реакций практически не исследовано.

Научная новизна диссертации Вострухиной С.Ю. в полной мере раскрывается при изложении основных результатов. Обсуждение логически разделено на 6 частей. Первые две части работы посвящены исследованию применения каталитических систем хиральных на основе азотных лигандов вместо дорогостоящих и менее устойчивых хиральных фосфинов. На первом этапе исследования автором получена серия палладиевых комплексов с *N,N*-лигандами и доказано их строение. На втором этапе найдены условия и каталитическая система для асимметрической внутримолекулярной восстановительной реакции Хека. В результате получен представительный ряд индолинов с выходами 46–71% и энантиомерными избытками до 80%. В одном из случаев с помощью перекристаллизации выделен энантиомерно чистый продукт. Автором рассмотрен возможный механизм реакции, проанализированы продукты распада катализатора. На основании данных о строении комплексов и конфигурации продукта предложен путь наведения хиральности. В третьей части работы предложен подход к синтезу полициклических структур, сочетающих каркасные карбоциклы с азагетероциклами. Получены полициклические продукты на основе циклогексана, гомоадамантана и нопинана. *N,N*-лиганды оказались эффективны только для диастереоселективного синтеза нопинан-содержащего цикла. В остальных же случаях хороший энантиомерный избыток удалось получить с помощью комплексов хиральных фосфинов (ее до 90%). В четвертой части работы исследованы каскадные превращения, включающие кроме циклизации также цианирование и карбонилирование. В четвертой

части работы продемонстрировано использование восстановительной реакции Хека для получения полициклических молекул путем циклизации производных индола. Хотя выходы реакции в данном случае оказались невысоки, продукты были выделены с высокой энантиомерной (или диастеромерной) чистотой (*ee* 90%). В пятой части работы осуществлен синтез адамантил-замещенных инданонов с высокой энантиоселективностью (*ee* 90%). В качестве катализатора использован комплекс никеля с хиральным *N,N*-лигандом, а выходы не уступают полученным в присутствии палладиевого комплекса. В шестой части работы исследована каскадная циклизация, завершающаяся фосфонилизацией. Хотя получить существенных больших энантиомерных избытков в данном случае не удалось, автор продемонстрировал возможность синтеза фосфорсодержащих замещенных индолинов с выходами до 62%. В заключительной части работы приведены результаты исследования биологической активности ряда полученных продуктов. Среди них выявлено перспективное соединение с выраженной противовирусной активностью в отношении штамма H1N1, а также соединения, способные стимулировать потребление глюкозы и выработку лактата клетками линии HepG2.

Следует отметить, что при выполнении диссертационной работы на всех этапах исследовательской работы были, в основном, решены поставленные задачи, а также получены **новые оригинальные результаты**. Для реализации каждого этапа исследования автором получен и охарактеризован ряд как новых, так и описанных ранее субстратов для внутримолекулярной циклизации. Впечатляет большой объем выполненной синтетической работы, а также тщательный анализ ЯМР-спектров полученных соединений, приведенный в Экспериментальной части.

Таким образом, Вострухиной С.Ю. выполнено очень большое по объему, интересное и обстоятельное исследование, которое открывает путь к созданию полициклических молекул с ценной биологической активностью. Основные положения и выводы диссертации **обоснованы и не вызывают сомнений**.

Достоверность результатов, полученных Вострухиной С.Ю., подтверждается широким набором физико-химических методов: спектроскопия ЯМР, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия и элементный анализ. Энантиомерные избытки определены с помощью хиральной ВЭЖХ. Отдельно следует отметить широкое использование автором метода рентгеноструктурного анализа для характеристики синтезированных в ходе работы продуктов, что позволило определить абсолютную конфигурацию стереоцентров в них. В отдельных случаях это делалось с помощью двумерной ЯМР-спектроскопии.

По результатам работы автором опубликовано 3 статьи в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых Web of Science и Scopus, материалы работы были представлены на 5 научных конференциях. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

При прочтении в диссертации не выявлено принципиальных недостатков, затрагивающих существо данной работы. Однако по работе можно сделать следующие замечания:

1. Утверждение о каталитической активности мономера и димера комплекса $[PdCl_2L3]$ (стр. 87) представляется не совсем корректным, так как катализ осуществляется комплексом Pd^0 .
2. Не указано, наблюдалась ли конверсия исходных соединений при попытке синтеза индолина **8a** в присутствии $Pd(dba)_2$ без добавки ацетата натрия? Если да, то какие наблюдались продукты?
3. В случае некоторых продуктов для определения энантиомерного избытка методом хиральной ВЭЖХ были синтезированы оптические антиподы. Возможно, было проще получить рацемат с использованием рацемических фосфинов (*rac*-BINAP) или PPh_3 .
4. В случае различных субстратов циклизации проводились при различных температурах (от 80°C до 140°C), однако не сказано, каким образом был сделан выбор температуры в каждом случае.
5. В синтезе соединений **50** в качестве Pd-прекурсора использован хлорид палладия, известный своей плохой растворимостью. Возможно ли использовать растворимый $[PdCl_2(MeCN)_2]$?
6. В описании синтеза известных соединений (например, **5h** и **1i**) не приведены ссылки на литературные источники, не указаны литературные значения температур плавления.
7. В описании элементного анализа соединений **11a–11h**, которые выделены в виде гидрохлоридов, брутто-формулы и рассчитанные значения приведены без учета хлорид-аниона (стр. 180–183).
8. В тексте работы имеется несколько опечаток и неудачных терминов: на схеме 41 (стр. 40) в качестве лиганда указан XantPhos (**L16**), хотя, видимо, имелся в виду **L20**; на схеме 23 (стр. 107) в формуле реагента для синтеза соединений **24** (CH_3 вместо Ph); на стр. 127 и 128 вместо Таблицы 4 дана ссылка на Таблицу 3; используются термины «серусодержащие» вместо «серосодержащие» (стр. 68) и «угол прикуса» вместо «угол укуса» (стр. 80).

Замечания по работе носят рекомендательный характер и не ставят под сомнение экспериментальные результаты, выводы, сделанные на их основе, и высокий уровень работы.

Таким образом, по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертационная работа Вострухиной Светланы Юрьевны удовлетворяет всем требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, а ее автор, Вострухина Светлана Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

Абель Антон Сергеевич

кандидат химических наук

(специальности 02.00.03 – Органическая химия,
02.00.08 – Химия элементоорганических соединений),

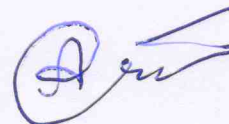
доцент кафедры органической химии

химического факультета Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Московский государственный

университет имени М.В. Ломоносова»



Подпись Абеля А.С. удостоверяю:

И.о. декана Химического факультета

МГУ имени М.В.Ломоносова

доктор химических наук, профессор

Карлов Сергей Сергеевич



Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва,
ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»,

Химический факультет;

Телефон +7(495)939-35-71

Адрес электронной почты: antonabel@list.ru; abelas@my.msu.ru

6 августа 2026 г.