

ОТЗЫВ

официального оппонента Боярского Вадима Павловича,

доктора химических наук, профессора

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

Диссертационная работа С. Ю. Вострухиной посвящена актуальной проблеме современной органической химии – разработке новых эффективных методов синтеза полициклических соединений, в том числе хиральных, с использованием катализируемых комплексами переходных металлов реакций кросс-сочетания. Работа находится на стыке металлокомплексного катализа, асимметрического синтеза и медицинской химии, что определяет ее высокую теоретическую и практическую значимость.

Актуальность темы. В последние десятилетия реакции кросс-сочетания, катализируемые комплексами палладия и никеля, заняли важное место в арсенале органиков-синтетиков. Среди них восстановительная реакция Хека и родственные каскадные превращения представляют собой мощный инструмент для построения сложных карбо- и гетероциклических систем, которые являются ключевыми структурными фрагментами многих природных и биологически активных соединений. Особый интерес вызывает разработка асимметрических вариантов этих реакций, позволяющих получать энантиомерно обогащенные соединения – важнейшие строительные блоки для современных лекарственных препаратов. В этом контексте работа Вострухиной С. Ю., направленная на создание новых каталитических систем на основе доступных хиральных лигандов и исследование реакционной способности стерически затрудненных субстратов является безусловно своевременной и востребованной.

Научная новизна и теоретическая значимость. В диссертации впервые показана возможность использования хиральных вицинальных диаминов, в частности, производных циклогексан-1,2-диамина, в качестве эффективных хиральных индукторов в Pd-катализируемой внутримолекулярной восстановительной реакции Хека. Это важное достижение, поскольку азотсодержащие лиганды являются доступной и стабильной альтернативой дорогостоящим фосфиновым лигандам, требующим вдобавок тщательного удаления следов кислорода. Автором не только установлен сам факт асимметрической индукции (до 80% ее), но и предложена стереохимическая модель, объясняющая направление реакции на основе данных рентгеноструктурного анализа каталитического комплекса. Особого внимания заслуживает систематическое исследование влияния электронных эффектов заместителей в ароматическом кольце лиганда на энантиоселективность, что позволило выявить лидерные структуры.

Теоретическая значимость работы в большой степени определяется реализацией асимметрической и диастереоселективной восстановительной реакции Хека для стерически напряженных субстратов, включающих фрагменты адамантана, гомоадамантана и

природного терпена – нопинана. Работа демонстрирует, что, вопреки опасениям, такие объемные и жесткие каркасные молекулы способны вступать в реакцию с высокой стереоселективностью, что существенно расширяет представления о субстратной толерантности этого процесса. Также впервые исследовано влияние конфигурации хирального лиганда и стереоцентра в субстрате на результат реакции в случае карбонового производного, что открывает новые возможности для направленного синтеза диастереомеров.

Практическая значимость. Разработанные в рамках диссертации методы синтеза предоставляют синтетические подходы к широкому кругу ранее труднодоступных полициклических соединений, содержащих каркасные фрагменты. Полученные нерацемические индолины, аннелированные производные гомоадамантана и 3-адамантилзамещенные инданоны могут служить ценными строительными блоками для создания новых фармацевтических субстанций. Практическую ценность работы подтверждают результаты биологических испытаний. В частности, обнаружена высокая противовирусная активность одного из синтезированных производных гомоадамантана в отношении вируса гриппа А (H1N1) с высоким индексом селективности, а также установлена способность некоторых соединений стимулировать метаболическую активность клеток НерG2.

Достоверность результатов, полученных в рамках диссертационного исследования, сомнений не вызывает. Автором выполнен большой объем экспериментальной работы: синтезировано и охарактеризовано более 80 новых соединений. Структура всех продуктов надежно установлена с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, включая мультаядерную ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию высокого разрешения, ИК-спектроскопию. Абсолютная конфигурация ряда энантиомеров определена методом рентгеноструктурного анализа, что придает надежность выводам о стереохимических результатах реакций. Энантиомерные избытки корректно определены методом ВЭЖХ с хиральными стационарными фазами. Высокий методический уровень работы подтверждается также проведением спектроскопических исследований поведения каталитических комплексов в растворе.

Структура и объем диссертации. Диссертация С. Ю. Вострухиной написана на 238 страницах, имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Литературный обзор написан на высоком уровне, охватывает широкий круг источников (234 наименования) и демонстрирует глубокое знание автором современного состояния проблемы. Особо ценной является систематизация данных по применению как восстановительной реакции Хека, так и каскадных превращений для синтеза циклов различного размера. Основная часть работы логично структурирована по типам субстратов и реакций, что позволяет проследить логику исследования.

Личный вклад соискателя связан с тем, что соискатель осуществлял сбор и анализ литературных данных, планировал и проводил работы по синтезу новых соединений, принимал непосредственное участие в обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций, представлял результаты на научных конференциях.

Апробация работы и публикации. Результаты работы С. Ю. Вострухиной прошли апробацию на 5 научных конференциях различного уровня. Содержание диссертации соответствует содержанию автореферата и отражено в 3 статьях в научных журналах,

рекомендованных ВАК РФ и входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science.

При чтении диссертации и автореферата возникли следующие **вопросы и замечания**:

1. При обсуждении механизма асимметрической индукции с участием вицинальных диаминов (раздел 2.2) автор опирается на предположение о сохранении конформации комплекса в растворе. Насколько обоснованным является перенос данных РСА кристаллической фазы на раствор, учитывая, что автором же были зафиксированы конформационные изменения в ДМФА (изменение угла вращения и появление второго набора сигналов в ЯМР)? Не могли бы эти равновесные процессы влиять на энантиоселективность?
2. Вторая группа вопросов также связана со структурными особенностями этих комплексов. Насколько важно наличие двух бензильных заместителей? Какую роль они играют в работе катализатора? Изменится ли энантиомерная индукция, если один из заместителей заменить на алкильную группу? Какую структуру будет иметь комплекс, в котором один бензильный фрагмент содержит донорный заместитель, а другой – акцепторный?
3. Для циклизации бромциклоалкеновых субстратов (раздел 2.4) потребовались высокие загрузки катализатора при использовании диаминных комплексов (до 30 мол.%), в то время как фосфиновые катализаторы работали при 2-10 мол.%. С чем связана такая низкая активность азотных лигандов в случае алициклических амидов по сравнению с ароматическими субстратами (для которых диаминные комплексы оказались даже лучшими катализаторами, чем дифосфиновые)?
4. В работе представлены великолепные результаты по энантиоселективности реакций деароматизации индолов (до 90% ee). Насколько критична для успеха реакции природа заместителя в каркасном фрагменте (гомоадамантовый или нопинановый) и можно ли распространить этот метод на другие каркасные системы?
5. Можно ли проводить бромирование производных *N*-ацетил-4-(адамантан-1-ил)анилина бромом, а не смесью бромида натрия с оксоном, или данные субстраты имеют особые свойства в реакции бромирования?
6. Небольшое замечание по оформлению: в разделе 3.2.2 в тексте синтеза альдегидов встречаются опечатки («гомаадаман», «диметилбиикло»).

Необходимо отметить, что замечания и вопросы являются **непринципиальными** и не влияют на концепцию и научное значение результатов, полученных в диссертационном исследовании Вострухиной С. Ю. Результаты диссертации представляют несомненный интерес и могут быть использованы в практических исследованиях и учебных курсах во всех университетах и исследовательских институтах, работа которых связана с органическим синтезом и медицинской химией, например, в МГУ, СПбГУ, ИОХ им. Н. Д. Зелинского РАН, Казанском федеральном университете и многих других.

Заключение. Диссертационная работа Вострухиной Светланы Юрьевны «Катализируемые комплексами переходных металлов восстановительная реакция Хека и каскадные превращения в синтезе азагетеро- и полициклических соединений» является высоко актуальным, законченным, научно-обоснованным исследованием, отличающимся оригинальностью, научной новизной и практической значимостью. Она представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи по

разработке новой методологии энантиоселективного синтеза перспективных полициклических соединений. Полученные результаты имеют фундаментальное значение для химии металлокомплексного катализа и могут найти применение в тонком органическом синтезе и для получения новых лекарственных средств.

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:

доктор химических наук, профессор

профессор кафедры физической органической химии Института химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

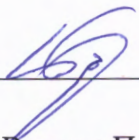
Боярский Вадим Павлович

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9.

+7 (812) 363–67–22

Адрес электронной почты: v.boiarskii@spbu.ru

_____ 

« 14 » 07 2026 г.

Подпись Боярского Вадима Павловича заверяю:

