

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ВГУ имени С.А. Есенина
Д.А. Боков
« 10 » _____ 2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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.

Актуальность темы диссертации. Асимметрический синтез представляет собой важнейшую область современной органической химии, поскольку биологическая активность энантиомеров может существенно различаться. В последнее время достигнуты значимые успехи в получении хиральных молекул с применением органокатализа. Вместе с тем, металлокомплексный катализ остается магистральным направлением благодаря более высокой активности и более широкой области применения металлокомплексных катализаторов.

К числу основных методов создания углерод-углеродных связей относятся реакции кросс-сочетания, катализируемые комплексами металлов, нашедшие широкое применение в синтезе природных и биоактивных соединений. Как следствие, они систематически используются в производстве фармацевтических препаратов. Особое место в ряду реакций кросс-сочетания занимает реакция Хека и различные ее модификации. К числу важнейших преимуществ реакции Хека относится отсутствие необходимости предварительного получения элементоорганических реагентов, что делает ее особенно значимой с точки зрения потенциала технологического внедрения. Перспективной модификацией этой реакции является внутримолекулярная восстановительная реакция Хека как удобный подход к синтезу многообразных карбо- и гетероциклических соединений, в том числе хиральных. В то же время, известные каталитические системы, обеспечивающие асимметрическую индукцию в восстановительной реакции Хека в большинстве случаев получены на основе сложных хиральных лигандов, как правило фосфорсодержащих, нередко коммерчески недоступных. Это обстоятельство существенно ограничивает возможность промышленного применения восстановительной реакции Хека. В то же время, имеются лишь отдельные примеры использования катализаторов на основе аминных лигандов в реакциях кросс-сочетания. В диссертации С.Ю. Вострухиной получение эффективных катализаторов на основе недорогих, синтетически доступных хиральных вицинальных диаминов получило активное развитие. Другим направлением, широко представленным в диссертационной работе, является исследование возможности вовлечения во внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека субстратов с бромциклоалкенильными фрагментами, а также пространственно затрудненных каркасных субстратов. При этом внутримолекулярная циклизация соединений, содержащих циклоалкенильные и гомоадамантеновый фрагмент, практически не изучена. Реализация такого рода превращений открывает путь к получению продуктов, сочетающих липофильные каркасные и гетероциклические фрагменты, и представляющих интерес в плане потенциальной биологической, особенно противовирусной активности. Работа С.Ю. Вострухиной выполнена на стыке асимметрического катализа с участием

соединений фосфора и азота, а также синтетической органической химии (направления энантиоселективного синтеза и катализируемого переходного металлами кросс-сочетания). Таким образом, область исследования соответствует специальности 1.4.3 – органическая химия. Отметим, что наиболее интересные результаты достигаются на стыке наук и научных направлений.

Научная новизна работы.

1. Установлена возможность использования производных циклогексан-1,2-диамина в качестве хиральных индукторов в Pd-катализируемой восстановительной реакции Хека непредельных амидов с энантиоселективностью до 80% *ee*.
2. Впервые проведена асимметрическая внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с участием бромциклоалкеновых субстратов, в том числе стерически затрудненных производных 5-бромгомоадамант-4-ен-4-карбоновой кислоты с энантиоселективностью до 80% *ee* и (1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновой кислоты.
3. Предложены методики синтеза рацемических и энантиобогащенных полициклических соединений, включающих каркасные структурные фрагменты адамантана и гомоадамантана.
4. С привлечение каскадной реакции Хека/фосфорилирования получен ряд фосфорсодержащих оксиндолов с потенциально широким спектром биоактивности.

Практическая значимость работы. В диссертационной работе разработана методология синтеза полициклических систем на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений. Предложенные каталитические системы на основе доступных и недорогих хиральных вицинальных диаминов, несомненно, перспективны в плане создания новых технологий получения энантиомерно обогащенных (в предельном случае энантиомерно чистых) лекарственных препаратов. Возможности этого подхода были продемонстрированы на примере синтеза нерацемических индолинов, представляющих существенный интерес для медицинской химии. Созданы новые каталитические системы для получения биологически значимых гомоадамантан- и нопинан-аннелированных хиральных азотистых гетероциклов, а также производных, содержащих адамантильные и терпеновые заместители. В случае одного из производных гомоадамантана имеет место низкая цитотоксичность и высокая ингибирующая активность в отношении распространенного вируса гриппа А (H1N1).

Формальные признаки диссертации. Представленная диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Работа С.Ю. Вострухиной соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3 Органическая химия в области исследований: пп. (1) Выделение и очистка новых соединений; (3) Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; (7) Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; (9) Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами; (10) Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений. Отрасль наук: химические науки. Диссертация построена традиционно, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Работа изложена на 238 страницах, содержит 6 таблиц, 13 рисунков и 234 источника в списке цитируемой литературы. Следуют отметить, что диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проекты № 21-73-20096, 25-23-01286).

Содержание диссертационной работы. Во Введении обоснованы актуальность работы, выбор направления исследований, цель и задачи, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость, личный вклад автора, положения,

выносимые на защиту, методология диссертационного исследования, а также обоснованы выбор объектов исследования и достоверность полученных данных.

В Литературном обзоре, в соответствии с целью и задачами исследования, обобщены и проанализированы известные сведения о механизме внутримолекулярной реакции Хека, внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений; изложена опубликованная информация о синтезе пятичленных карбо- и гетероциклов, а также получении шестичленных, семичленных гетероциклов и гетероциклов средних размеров на основе восстановительной реакции Хека и родственных каскадных превращений; обсуждено использование восстановительной реакции Хека и каскадных процессов в синтезе природных и полициклических соединений. Обзор литературы содержит 111 ссылок на первоисточники, рассмотренные в нем типы реакций были использованы автором для изучения каталитических свойств новых каталитических систем. В конце обзора сформулировано несколько актуальных направлений для будущих исследований.

В Обсуждении результатов рассмотрены исследования автора диссертации. Было показано, что производные циклогексан-1,2-диамина могут выступать в качестве успешных лигандов в Pd-катализируемой внутримолекулярной восстановительной реакции Хека, обеспечивая до 80% энантиоселективности. При этом заместители оказывают определяющее влияние на асимметрическую индукцию. Наибольшие энантиомерные избытки индолинов были получены с участием в качестве стереоселектов (1*R*,2*R*)-*N,N'*-бис(4-фторбензил)циклогексан-1,2-диамина. Серьезными достижениями является пионерская асимметрическая внутримолекулярная восстановительная реакция Хека с участием циклоалкенилбромидных субстратов (достигнуто до 90% *ee*), также впервые осуществленный диастереоселективный вариант внутримолекулярной восстановительной реакции Хека производных (1*R*,5*R*)-2-бром-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-3-карбоновой кислоты. Автором предложены методы получения аннелированных гетероциклических производных гомоадамантана путем восстановительной реакции Хека и каскадной реакции Хека / цианирования, а также внутримолекулярная восстановительная реакция Хека производных индола, содержащих гомоадамантеновый и 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-еновый фрагменты с высокой энантио- и диастереоселективностью. Впервые показано, что внутримолекулярная восстановительная циклизация адамантилсодержащих енонов в присутствии генерируемого *in situ* комплекса Ni(0) с хиральным бис-оксазолиновым лигандом протекает с отличной энантиоселективностью (до 99% *ee*), причем эта реакция служит удобным подходом к синтезу 3-адамантилзамещенных индан-1-онов. Разработан перспективный каталитический подход к синтезу фосфорсодержащих оксиндолов на основе каскадной реакции *орто*-иоданилидов метакриловой и 2-фенилакриловой кислот и гидрофосфорильных соединений, причем возможность асимметрической индукции в такой реакции показана впервые. Исследованы противовирусная активность, цитотоксическая и пролиферативная активность синтезированных соединений на линии клеток HepG2. Установлено наличие противовирусной активности в отношении вируса гриппа А у 2-бензил-4,4-диметил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-декагидро-1*H*-5,9:7,11-диметаноциклонона[с]пиридин-1-она, а также выявлена пролиферативная активность (*S*)-5-(адамантан-1-ил)-3-метил-3-фенилиндоллина гидрохлорида и 2-бензил-4-метил-4-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-декагидро-1*H*-5,9:7,11-диметаноциклонона[с]пиридин-1-она на клеточной линии HepG2.

В Экспериментальной части приводятся результаты инструментального анализа, необходимые для идентификации полученных соединений и систем (ЯМР спектроскопия, рентгеноструктурные исследования, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, поляриметрия, элементный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография на хиральных стационарных фазах), а также подробные методики экспериментов. Это позволяет утверждать, что все данные в работе достоверны и надежны. В целом,

полученный автором значительный экспериментальный материал не вызывает сомнения, изложен последовательно, наглядно иллюстрирован и в полной мере подтверждает сделанные в работе выводы.

Полученные результаты полно и подробно отражены в публикациях в реферируемых журналах. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук. Результаты неоднократно докладывались на научных конференциях.

Замечания по диссертационной работе. По диссертации и автореферату принципиальных замечаний нет. Тем не менее, можно отметить следующие неточности и недостатки.

1. Отсутствует название Литературного обзора, озаглавлены только его подразделы.

2. Было бы интересно сравнить результативность катализаторов на основе производных *транс*-1,2-диаминоциклогексана с таковой для аналогов на базе другого популярного вицинального диамина – 1,2-дифенилэтилендиамина.

3. Комплексы палладия на основе вицинальных диаминов заявлены автором в числе объектов исследования. Однако они явно оказались слабым звеном работы. Так, в тексте диссертации им уделено буквально три страницы (стр. 83-85), а ряд моментов их строения обсуждаются поверхностно. В частности, для подтверждения формирования димерной солевой формы (Схема 6, стр. 85) можно было бы привлечь данные ЯМР методом DOSY и мягкой масс-спектрометрии, а также циклической вольтамперометрии. При этом на Схеме 4 на стр. 84 очевидно допущена опечатка, поскольку исходный комплекс $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ является *транс*-изомером (см. 10.1002/047084289X.m00908).

4. Многие положения как в Литературном обзоре, так и в Обсуждении результатов подаются очень скупое, по-видимому, предполагается, что читатели в курсе проблематики данной области. Хотелось бы видеть более детальное рассмотрение механизмов процессов и роли соответствующих лигандов.

5. В том числе, желательно узнать больше экспериментальных подробностей (например, данных квантово-химических расчетов, конкретного спектрального анализа etc.) о постулируемом в диссертации каталитическом цикле с участием диаминовых комплексов палладия (Схема 20, стр. 101). В частности, как фиксировалось формирование наночастиц и кластеров палладия?

5. В работе обсуждается значительный массив полученных автором различных каталитических результатов. Было бы полезным добавить в текст диссертации и автореферата сводную таблицу для лучших из них – отдельно скомпоновав достигнутые с участием фосфорсодержащих и, отдельно, азотсодержащих лигандов.

6. Информативность диссертации, несомненно, увеличилась бы при наличии в ней Приложения с копиями ключевых спектров ЯМР и ВЭЖ-хроматограмм. Это тем более актуально, поскольку публикация в *Изв. АН, сер. хим.* 2024 не содержит соответствующего Приложения, а статья в *Журн. орг. химии* 2026 пока не опубликована.

Вместе с тем, отмеченные замечания не умаляют достижений диссертанта и не снижают благоприятного впечатления от большой работы, выполненной на высоком экспериментальном уровне.

Результаты настоящей работы могут быть рекомендованы для использования в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (Москва), Институте элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (Москва), Институте нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева РАН (Москва), Институте катализа им. Г. К. Борескова СО РАН (Новосибирск), Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Химическом факультете МГУ им. М. В. Ломоносова, Российском химико-технологическом университете им. Д. И. Менделеева (Москва), Санкт-Петербургском государственном университете, Нижегородском университете им. Н. И. Лобачевского, Южно-Российском государственном политехническом университете

им. М. И. Платова (Новочеркасск), Научно-исследовательском институте химии и технологии элементоорганических соединений (ГНИИХТЭОС, Москва) и др.

Диссертационная работа С.Ю. Вострухиной «Катализируемые комплексами переходных металлов восстановительная реакция Хека и каскадные превращения в синтезе азагетеро- и полициклических соединений», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия, является законченным научно-квалификационным исследованием, которое по актуальности, объему экспериментального материала, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует требованиям, отраженным в пунктах 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), а также соответствует паспорту специальности 1.4.3 Органическая химия. Вострухина Светлана Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

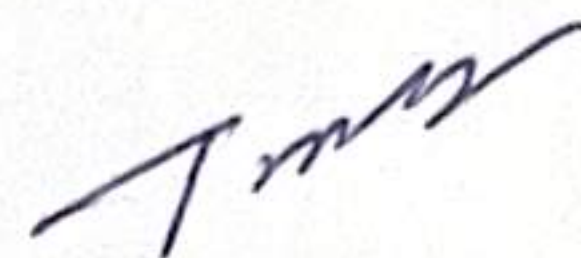
Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры химии Института естественных наук РГУ имени С.А. Есенина, протокол заседания №12 от 10 июля 2026 г.

Заведующий кафедрой химии, к.х.н., доцент



С.В. Жеглов

Профессор кафедры химии, д.х.н., профессор



К.Н. Гаврилов

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина"

<https://rsu-rzn.ru/> Россия, 390000, Рязанская область, г. Рязань, ул. Свободы, д.46,

Тел: 8 (4912) 28-14-35, e-mail: rsu.chem@gmail.com

Подписи С.В. Жеглова и К.Н. Гаврилова заверяю

Специалист по кадрам

