

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Вострухиной Светланы Юрьевны
«Катализируемые комплексами переходных металлов восстановительная реакция
Хека и каскадные превращения в синтезе азагетеро- и полициклических
соединений», представленную на соискание учёной степени кандидата химических
наук по специальности 1.4.3. Органическая химия**

Диссертационная работа Вострухиной С. Ю. посвящена разработке новых методов синтеза сложных полициклических систем, в том числе нерацемических, с использованием восстановительной модификации реакции Хека и каскадных процессов. Реакции кросс-сочетания сегодня являются фундаментом современного органического синтеза, обеспечивая создание сложных молекулярных архитектур, что имеет определяющее значение для медицинской химии и фармацевтики.

В контексте реализации Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, в частности в области обеспечения фармацевтического суверенитета и лекарственной безопасности страны, разработка отечественных методов синтеза сложных полициклических соединений приобретает стратегическое значение. Особую актуальность представляет поиск альтернативных, коммерчески доступных и недорогих каталитических систем. Разработка каталитических систем на основе доступных вицинальных диаминов позволяет существенно оптимизировать затраты на производство и снизить экологическую нагрузку, что соответствует современным мировым и государственным трендам технологического развития. Создание новых методов получения энантиомерно чистых полициклических систем, в том числе с использованием каркасных структур адамантана, открывает перспективы для разработки инновационных препаратов с заданными свойствами. Таким образом, работа Вострухиной С. Ю. имеет высокую академическую ценность и обладает выраженным прикладным потенциалом.

Цель работы — разработка методологии синтеза полициклических соединений (в том числе нерацемических) на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и каскадных превращений, катализируемых комплексами палладия и никеля с азот- и фосфорсодержащими лигандами — сформулирована чётко и полностью реализована в ходе исследования. Автором проведено систематическое исследование каталитической активности комплексов палладия и никеля с различными типами хиральных лигандов и установлены закономерности влияния строения лигандного окружения и структуры субстрата на скорость, хемо- и энантиоселективность процессов циклизации.

Важным результатом является предложенный автором подход к использованию доступных хиральных вицинальных диаминов в качестве эффективных асимметрических индукторов в восстановительной реакции Хека. Данное решение представляет собой значимый сдвиг в сторону создания более экономически доступных каталитических систем, позволяющих заменить дорогостоящие фосфорсодержащие лиганды, обеспечивая при этом высокий уровень стереохимического контроля. Особую ценность представляет реализация данной методологии на стерически затруднённых бромциклоалкенильных субстратах каркасного строения, таких как гомоадамантен и нопинан, что существенно

расширяет синтетический потенциал восстановительной реакции Хека для построения жёстких полициклических систем.

Практическим воплощением разработанного подхода стало создание эффективных методов синтеза энантиомерно обогащённых индолинов, индан-1-онов (с использованием Ni-катализируемой циклизации, *ee* до 99%) и фосфорсодержащих оксиндолов на основе каскадной реакции Хека/фосфорилирования. Кроме того, автором получен ряд новых аннелированных производных гомоадамантана, которые представляют особый интерес с точки зрения медицинской химии. В частности, одно из синтезированных соединений продемонстрировало ярко выраженную противовирусную активность в отношении штамма вируса гриппа А (H1N1) с высоким индексом селективности, что подтверждает правильность выбранной стратегии дизайна молекул и открывает перспективы для создания новых противовирусных препаратов на основе каркасных структур.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современного комплекса физико-химических методов исследования, включая мультаядерную спектроскопию ЯМР с использованием двумерных корреляционных методик, масс-спектрометрию высокого разрешения и высокоэффективную жидкостную хроматографию на хиральных стационарных фазах. Все синтезированные соединения охарактеризованы в индивидуальном виде; для ключевых структур определено абсолютное строение методом рентгеноструктурного анализа, что снимает любые вопросы относительно стереохимического исхода реакций.

Достоверность и воспроизводимость результатов подтверждаются строгой согласованностью данных различных методов анализа и их соответствием общепринятым литературным данным. Высокая научная значимость и актуальность работы подтверждаются публикациями в авторитетных международных журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, а также активным обсуждением результатов на ведущих национальных и международных конференциях. Содержание работы полностью соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Вопросы к автору:

1. В представленной работе используются высокие загрузки палладиевого катализатора (10–30 мол.%), что соответствует низкому числу оборотов катализатора (TON до 10). В современной практике металлокомплексного катализа такие значения часто свидетельствуют о том, что в данных условиях лишь малая часть введённого комплекса обладает каталитической активностью, в то время как остальная часть катализатора может подвергаться быстрой дезактивации или находиться в неактивной форме — вероятно, в виде агрегатов (палладиевой черни). В диссертации представлены данные по варьированию загрузки катализатора (от 10 до 1 мол.%) и проведён ртутный тест, однако их интерпретация неоднозначна. В связи с этим возникает вопрос: предпринимал ли автор попытки оптимизировать условия реакции с целью снижения загрузки катализатора? Проводились ли дополнительные исследования, направленные на изучение природы активных частиц и причин дезактивации катализатора в данных превращениях?

2. Особый интерес вызывает резкий рост энантиоселективности при использовании 15-краун-5. Традиционное определение этого реагента как катализатора межфазного

переноса в данном случае представляется недостаточным, так как влияние на *ее* свидетельствует о непосредственном воздействии на стадию энантиодетерминирующего шага. Считает ли автор возможным, что краун-эфир, связывая катион (например, Na^+), способствует формированию более «рыхлой» или, напротив, более структурированной ионной пары вокруг палладиевого центра? Каким образом, по мнению автора, изменение координационной сферы противоиона влияет на повышение энантиомерного избытка продукта?

Представленная диссертационная работа является значимым вкладом в развитие современной органической химии. Автором решена сложная научно-практическая задача по созданию эффективных каталитических систем на основе доступных азотсодержащих лигандов для синтеза сложных полициклических структур, включая каркасные системы. Работа характеризуется высокой степенью научной новизны и обладает выраженным прикладным потенциалом.

По совокупности научных результатов, объёму экспериментальных данных и качеству публикаций в ведущих международных журналах данная работа полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор, Вострухина С. Ю., заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

04.09.2026

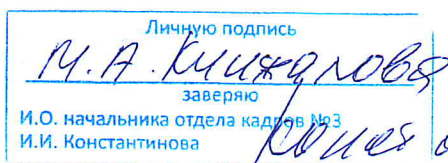
Кинжалов Михаил Андреевич



Доктор химических наук (специальность 1.4.1. Неорганическая химия), доцент, профессор Кафедры физической органической химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет"

Университетская наб., 7–9, Санкт-Петербург, 199034.

Контактный телефон: +7 953 174 9 174, e-mail: m.kinzhalov@spbu.ru



04.09.2026

