

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химических наук, главного научного сотрудника Чернышева Виктора Михайловича

на диссертационную работу Ашаткиной Марии Александровны
«Синтез аннелированных карбо- и гетероциклов на основе катализируемой комплексами металлов внутримолекулярной восстановительной реакции Хека»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность избранной темы диссертации

Диссертация М.А. Ашаткиной посвящена развитию методологии синтеза аннелированных карбо- и гетероциклов на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека, катализируемой комплексами палладия и никеля.

Восстановительная реакция Хека широко используется в синтезе лекарственных и биоактивных соединений. При правильном подборе лигандов и условий она позволяет осуществлять энантиоселективный синтез хиральных молекул из доступных реагентов, что особенно актуально для медицинской химии. Однако эта методология имеет ряд нерешенных проблем, таких как сложность использования стерически затрудненных субстратов, содержащих объемные фармакофорные группы, например, адамантильные, а также дороговизну хиральных лигандов для энантиоселективного синтеза.

Основное внимание в диссертации уделяется разработке новых эффективных каталитических систем на основе доступных фосфиновых и N-донорных лигандов, которые позволили бы решить проблему низкой реакционной способности стерически затрудненных субстратов, и способствовали достижению высокой энантиоселективности каталитических превращений.

В этой связи диссертационное исследование М.А. Ашаткиной является актуальным как в практическом, так и в теоретическом плане.

Научная новизна полученных результатов

Автору удалось разработать каталитические системы, которые позволили впервые осуществить внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека пространственно затрудненных субстратов, содержащих объемные адамантильные группы. Этот результат является одним из наиболее важных, поскольку позволяет решить не только научную проблему, связанную с пониженной реакционной способностью этих субстратов, но и практическую, учитывая широкое применение производных адамантана в медицине.

Впервые показана возможность применения хиральных вицинальных диаминов в качестве лигандов в палладий-катализируемой восстановительной реакции Хека, при этом также обнаружена возможность хиральной индукции, что

подтверждает влияние диаминолиганда на энантиоселективность. Хотя в большинстве случаев не удалось добиться высоких энантиомерных избытков, достигнутый результат весьма интересен и может получить дальнейшее развитие.

Одним из наиболее интересных результатов является обнаружение высокой энантиоселективности каталитической системы на основе комплекса никеля с хиральным *бис*-оксазолиновым лигандом в циклизации 2-бромфенилпропенонов (халконов), содержащих объемные адамантильные заместители. Этот результат может стать заделом в создании новых высокоэффективных никелевых систем для хирального катализа реакций с участием пространственно затрудненных субстратов.

Также получен и исследован ряд новых металлокомплексов, карбо- и гетероциклических веществ.

Результаты диссертационного исследования имеют важное значение для развития общей методологии синтеза сложных молекул на основе восстановительной реакции Хека.

Практическая значимость полученных результатов

Одним из наиболее важных практических результатов диссертационного исследования является разработка малостадийных способов получения ранее труднодоступных карбо- и гетероциклических соединений, содержащих фармакофорный адамантановый фрагмент, с помощью восстановительной реакции Хека из доступных субстратов. Кроме того, в диссертации предложены эффективные методы получения энантиомерно обогащенных частично гидрированных гетероциклических соединений (индан-1-онов, изоиндолин-1-онов и других), являющихся востребованными в медицинской химии скэффолдами, которые могут использоваться для синтеза молекул с нейротропной, антигипертензивной, противовоспалительной и противоопухолевой активностями.

Важное практическое значение также имеют разработанные в диссертации каталитические системы на основе коммерчески доступных фосфиновых и N-донорных лигандов для энантиоселективного синтеза карбо- и гетероциклов.

Таким образом, результаты диссертационного исследования М.А. Ашаткиной характеризуются высокой практической значимостью и могут быть востребованы в медицинской химии и фармацевтическом производстве.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Основные положения и выводы диссертации обоснованы комплексом полученных экспериментальных данных и анализом литературы. Эксперименты выполнены на высоком уровне с применением современного научного оборудования. Структура полученных веществ надежно доказана спектральными методами (ЯМР, масс-спектрометрия, ИК спектроскопия) и рентгеноструктурным

анализом. Энантиомерный состав полученных продуктов определен с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением хиральных сорбентов. Результаты диссертации опубликованы в научных журналах, в которых статьи подвергаются тщательному рецензированию экспертами высокого уровня.

Публикации и апробация работы

Результаты диссертации опубликованы в шести статьях в авторитетных научных журналах, индексируемых системами Web of Science и Scopus, и полностью соответствуют требованиям пункта 11 Положения о присуждении ученых степеней. Результаты диссертации также прошли апробацию в форме пяти докладов на научных конференциях.

Рассмотрение публикаций автора, представленных в автореферате, показало, что они полностью отражают основное содержание диссертации.

Соответствие паспорту специальности

Содержание диссертации полностью соответствует паспорту химической отрасли науки специальности 1.4.3 «Органическая химия», в частности, по следующим пунктам:

1. Выделение и очистка новых соединений.
3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.
7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».
10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Структура и содержание работы

Литературный обзор (глава 1) содержит как общие сведения о реакции Хека и восстановительной реакции Хека, так и достаточно подробный анализ публикаций по энантиоселективному синтезу карбо- и гетероциклических соединений на основе этих реакций в условиях палладиевого и никелевого катализа, в том числе об основных типах используемых лигандов. В обзоре процитировано 115 публикаций, значительную часть которых составляют работы последних десяти лет, в том числе статьи, опубликованные за последние три года. Важно отметить, что основное содержание литературного обзора автором опубликовано в журнале *Organic and Biomolecular Chemistry*, и эта статья набрала уже 50 цитирований. В главе 2 обсуждаются выполненные автором исследования и полученные результаты, включая синтез субстратов, описание использованных фосфиновых и N-донорных лигандов, синтез комплексов палладия с хиральными вицинальными диаминами и краткое рассмотрение их структуры, а также обсуждение результатов каталитических экспериментов с применением различных субстратов. В экспериментальной части (глава 3) представлено подробное описание выполненных

экспериментов, разработанных методик синтеза и физико-химических характеристик полученных веществ.

При обсуждении результатов автор значительное внимание уделяет палладиевым системам на основе хиральных вицинальных диаминов. Хотя эти каталитические системы обеспечивали хорошие выходы продуктов, однако они, по мнению оппонента, не решили главную задачу – достижение высокой энантиоселективности. Более высокую асимметрическую индукцию обеспечивают палладиевые системы на основе фосфиновых лигандов, особенно Tunephos и BINAP, и никелевые на основе N-донорного *бис*-оксазолинового лиганда. Для ряда субстратов автор анализирует влияние заместителей на энантиоселективность и объясняет это влияние с позиции разных вариантов координации субстрата к палладию с учетом конформационной подвижности молекулы субстрата.

Однако обсуждение влияния структуры лиганда на энантиоселективность носит лишь констатирующий характер, без попыток объяснения взаимосвязи «структура лиганда – энантиоселективность». К сожалению, в своих исследованиях автор не поднимает проблему стабильности каталитических комплексов и роль «безлигандных» форм палладия, образующихся в результате распада комплексов. Это, по мнению оппонента, является наиболее слабой стороной диссертационного исследования. Например, автор позиционирует комплексы палладия с хиральными вицинальными диаминами как новые перспективные катализаторы, с направленностью на достижение энантиоселективности (которая, к сожалению, оказалась довольно низкой). При этом известно, что алифатические амины, способные к *бета*-гидридному переносу, могут окисляться ионами палладия, а комплексы палладия с такими аминами разлагаются при нагревании, особенно в присутствии оснований. Поэтому стабильность использованных автором вицинальных диаминов в условиях каталитических превращений может оказывать существенное влияние на энантиоселективность. При низкой стабильности лиганда достижение высокой энантиоселективности вряд ли возможно. Однако стабильность хиральных вицинальных диаминов - новых для палладиевого катализа лигандов, в диссертации не исследована. Автор лишь ограничивается констатацией, что в ходе катализа «комплексам палладия с вицинальными диаминами не наблюдалось образование палладиевой черни». При этом автор отмечает, что «происходило обесцвечивание реакционной смеси», что довольно странно, поскольку окрашенным является как раз комплекс палладия с диамином.

В качестве сильных сторон диссертации можно отметить решение проблемы введения в восстановительную реакцию Хека субстратов с объемными адамантильными заместителями, в том числе с достижением высокой энантиомерной чистоты получаемых продуктов, а также разработку новых эффективных каталитических систем на основе лиганда Tunephos, которые обеспечивают высокую энантиоселективность для реакций многих субстратов.

Значимым практическим результатом также являются новые малостадийные способы получения карбо- и гетероциклических соединений, представляющих интерес для фармакологии, на основе доступных исходных веществ.

Замечания и вопросы по диссертации

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, например, **28e-g**, **32a-k**, использованы высокие загрузки палладия - 10 мольных процентов. Исследовал ли автор в этих реакциях эффективность «безлигандных» каталитических систем на основе солей палладия в присутствии такого дешевого и эффективного стабилизатора наноразмерных форм палладия, как бромид тетрабутиламмония? Возможно, аналогичный результат удалось бы получить при загрузках палладия существенно ниже 1 мольного процента?
3. В некоторых экспериментах с применением в качестве лигандов вицинальных диаминов использованы краун-эфиры, которые способствовали повышению выхода целевого продукта. 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, особенно для никелевых систем (см., например, обзор [19] в списке литературы к диссертации).
5. В описаниях характеристик полученных веществ количество протонов в спектрах ЯМР ^1H не всегда согласуется с брутто-формулами, без каких-либо пояснений. Например, соединение **30**: в спектре ЯМР ^1H обнаружено 22 протона, тогда как, согласно брутто-формуле, молекула содержит 24 протона. Аналогичные расхождения имеются в описании спектра соединения **39**. В чем причины этих расхождений?

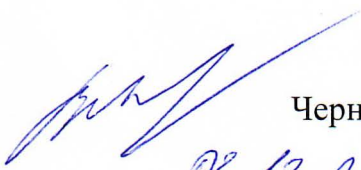
Следует отметить, что высказанные замечания не ставят под сомнение достоверность и значимость основных результатов и выводов диссертации.

Заключение

Диссертация Ашаткиной Марии Александровны «Синтез аннелированных карбо- и гетероциклов на основе катализируемой комплексами металлов внутримолекулярной восстановительной реакции Хека» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи

создания эффективных каталитических систем, в том числе энантиоселективных, для восстановительной реакции Хека. Решение этой задачи имеет важное значение для развития методологии каталитического синтеза сложных органических молекул. Диссертационная работа по новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов полностью удовлетворяет требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), а её автор, Ашаткина Мария Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия».

Официальный оппонент
доктор химических наук,
по специальности 02.00.03
«Органическая химия»,
доцент, профессор РАН,
главный научный сотрудник
Центра энергетических технологий
автономной некоммерческой
образовательной организации
высшего образования
«Сколковский институт
науки и технологий»


Чернышев Виктор Михайлович

03.12.2024

Почтовый адрес:
121205, г. Москва,
Большой бульвар д.30,
стр.1, территория инновационного центра «Сколково»
тел.: 8-903-437-2403
e-mail: chern13@yandex.ru

Подпись д.х.н.,
главного научного сотрудника
Чернышева В.М. заверяю

РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛА
КАДРОВОГО АДМИНИСТРИРОВАНИЯ
Гук О.С.

