

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

СПбГУ

С. В. Микушев

2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» на диссертацию

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 работы. Данная диссертационная работа посвящена применению восстановительной внутримолекулярной реакции Хека в синтезе органических соединений, содержащих в своем составе индановый, индолиновый, изоиндолиновый или дигидробензофурановый фрагмент. Такие производные являются ключевыми структурными фрагментами, присутствующими в природных соединениях, лекарственных препаратах и других биологически активных веществах. Например, молекулы с индолиновым фрагментом проявляют мультитаргетную противораковую активность, некоторые из них являются антибактериальными средствами. Замещенные индолины также рассматриваются как перспективные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, противовоспалительные и болеутоляющие средства. 3,3-Дизамещенные производные 2,3-дигидробензофурана являются мощными и селективными агонистами каннабиноидных рецепторов и перспективны для разработки лекарственных препаратов для терапии нейропатической боли. Ряд полизамещенных природных и синтетических 2,3-дигидробензофуранов также проявляют противоопухолевую активность. Все это определяет **актуальность** представленной работы.

Другим аспектом актуальности является то, что в работе предложено дальнейшее развитие важного направления гомогенного металлокомплексного катализа – восстановительной реакции Хека в ее внутримолекулярном варианте. В последние десятилетия внутримолекулярная восстановительная реакция Хека рассматривается как удобный и атом-экономичный путь построения пирролидинового и дигидрофуранового циклов, а также многих других гетероциклических фрагментов за одну стадию. Хотя к настоящему времени разработано множество хиральных лигандов и катализаторов, лишь немногие из них позволили достичь заметных успехов во внутримолекулярной восстановительной реакции Хека. С точки зрения возможности достижения энантиоселективности, наиболее значимые результаты были получены при катализе комплексами с бис- фосфиновыми, фосфин-оксазолиновыми и фосфорамидитными лигандами. В данной работе впервые предпринята попытка использования комплексов палладия с недорогими и синтетически доступными хиральными вицинальными диаминами в качестве катализаторов внутримолекулярной восстановительной реакции Хека. Это делает диссертационную работу еще более **актуальной**, а появляющиеся возможности использования полученных автором **новых результатов** в синтезе новых перспективных материалов и фармсубстанций делает ее **практически значимой**.

Апробация работы и публикации. Автор диссертации опубликовано 6 научных статей в изданиях, входящих в список ВАК, результаты исследований докладывались на 5 научных конференциях. Публикации (общее число которых 11) полностью отражают содержание диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация написана на 163 страницах, список цитируемой литературы включает 238 наименований. Структура диссертации классическая: введение, 3 главы (обзор литературы, обсуждение результатов и экспериментальная часть), каждая из которых имеет подразделы, заключение и список литературы.

Оценка содержания диссертации. Во введении отражены все необходимые характеристики диссертационной работы, облегчающие ее рассмотрение. А именно: цели и актуальность исследования, использованные методы и подходы, достоверность и научная значимость полученных результатов, выносимые на защиту основные научные положения, личный вклад автора в общую разрабатываемую тему исследований.

В первой главе представлен обзор научной литературы по теме диссертации. Глава состоит из 4 частей. В первой части главы рассмотрены механизмические аспекты реакции Хека. Автор проявлено широкое знание научной литературы в представленной области

и глубокое понимание изложенных в ней вопросов, уделено внимание влиянию различных субстратов, металлов и лигандов на пути протекания реакции и конкуренцию различных процессов. Во второй части главы рассмотрены особенности внутримолекулярной реакции Хека, а в третьей – ее восстановительного варианта. Четвертая часть первой главы посвящена каскадным превращениям с участием металлалкильных комплексов – ключевых интермедиатов всех разновидностей реакции Хека.

Далее в диссертации обсуждаются результаты, полученные в ходе работы. Прежде всего, отдельно рассмотрен синтез исходных соединений – непредельных субстратов. При этом уделено внимание варьированию не только углеродного скелета субстрата, но и уходящей группы в ароматическом фрагменте. Затем автор приводит описание полученных каталитических систем и их применение во внутримолекулярной восстановительной реакции Хека с участием *орто*-галогенарилзамещенных амидов и простых эфиров, снамидов и α,β -непредельных кетонов. При этом в каждом случае обсуждение полученных результатов дополняется конкретными литературными данными, имеющими отношение к рассматриваемому вопросу и не вошедшими в общий литературный обзор.

Третья глава содержит детальные описания примененных экспериментальных методов, методики синтезов и характеристику полученных в работе комплексов палладия и органических соединений. Все соединения надежно охарактеризованы, их структура установлена и не вызывает сомнений.

В раздел «Заключение» помещены выводы по результатам проведенных исследований.

В целом, можно сказать, что поставленная в диссертация задача разработать синтетическую методологию получения конденсированных карбо- и гетероциклов с помощью внутримолекулярной восстановительной реакции Хека автором успешно решена.

К наиболее **существенным результатам**, полученным автором и определяющим **научную новизну и практическую значимость работы**, можно отнести следующее:

– Установлено, что использование комплекса $Ni(0)$, генерируемого *in situ* из соли $Ni(II)$ и *бис*-оксазолинового лиганда, позволяет проводить внутримолекулярную восстановительную реакцию Хека с участием стерически затрудненного адамантилзамещенного α,β -непредельного кетона с высокой энантиоселективностью (97% *ee*);

– Продемонстрирована эффективность использования хиральных вицинальных диаминов в качестве лигандов в катализируемой комплексами палладия внутримолекулярной восстановительной реакции Хека, а также принципиальная возможность асимметрической индукции в этом случае;

– Разработано несколько новых синтетических методов на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека каркасных субстратов с экзо- и эндоциклическими связями C=C, в частности, методы получения 3-адамантилзамещенных индолинов, 2,3-дигидробензофуранов и спиро-гомоадамантан/оксиндола. Дополнительным достоинством методов являются мягкие условия проведения реакций.

– Показано, что использование каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(\text{R})\text{-C}_3\text{-Tunerphos}$ позволяет получить 3,3-дизамещенные изоиндолин-1-оны путем Pd-катализируемой внутримолекулярной восстановительной реакции Хека сенамидов 2-бромбензойной кислоты с высоким энантиомерным избытком (до 90% ee).

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Структура полученных соединений надежно подтверждена комплексом современных физико-химических методов анализа, включая спектроскопию ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию, элементный анализ и рентгеноструктурный анализ монокристаллов.

Личный вклад автора, как следует из вводной части работы, заключается в поиске и анализе литературных данных по теме исследования, выполнении экспериментальных исследований, интерпретации спектральных и физических характеристик полученных соединений. Также автором были установлены энантиомерные соотношения полученных нерацемических соединений методом ВЭЖХ с хиральной стационарной фазой. Автор принимал активное участие в подготовке публикаций по теме диссертационного исследования.

При прочтении работы возник ряд вопросов и замечаний.

1. Автором получено большое количество данных, поэтому результаты воспринимались бы лучше, если бы, помимо конкретных схем для каждого из продуктов, была общая сводная итоговая схема с указанием всех полученных продуктов и наилучших препаративных выходов для них (без других подробностей). Схема, приведенная в диссертации на странице 73, упоминает только 7 из 25 продуктов восстановительной реакции Хека, полученных автором. Наличие итоговой схемы позволило бы полнее оценить синтетическую значимость разработанного метода и сравнительную применимость его для соединений разных типов.

2. В работе ощущается недостаток иллюстративного материала. Некоторые вопросы упомянуты только в тексте, не сопровождаясь соответствующими поясняющими схемами. Например, при рассмотрении реакции *o*-замещенных халконов (стр. 91–94 диссертации) указано, что образуется побочный продукт метилирования **35**, но не показано, что является в данном случае метилирующим агентом и как протекает реакция метилирования.

3. Недостаточно внимания уделено механизмическим вопросам. Конечно, синтетическая направленность работы не требует обязательного углубления в особенности конкретных стадий реакции, но было бы лучше прояснить некоторые вопросы. Например:

– Какова роль ацетата натрия в восстановительной реакции Хека амида **3a** в присутствии комплексов палладия? Если он выступает лишь в роли основания, то почему нельзя просто увеличить количество используемого формиата натрия?

– Почему добавление 15-крауна-5 в реакционную смесь при получении индолинов **28** приводит к значительному увеличению выхода и, главное, энантиомерного избытка продукта реакции?

4. На схеме на странице 19 автореферата появляется необычный стереохимический дескриптор (*BI*). Но при более пристальном рассмотрении видно, что это не просто одна опечатка, а несколько. В автореферате верно указан дескриптор исходного (*S*)-изоиндолин-1-она **32a** (если изображение на схеме не случайно и не ошибочно), а вот в диссертации (стр. 89) тот же энантиомер имеет дескриптор (*R*). В экспериментальной же части вообще не указана стереохимия ни исходного изоиндолин-1-она, ни образующегося из него тиона. Поэтому неясно, имел ли автор дело с энантиомером или с рацематом? И если с энантиомером, то с каким? Определялась ли стереохимия конечного тиона, или рацемический продукт в экспериментальной части изображен случайно?

Отмеченные недостатки не затрагивают основных выводов, сделанных на основании проведенных исследований, и не умаляют научной и практической значимости диссертационной работы. Работа выполнена на высоком научном уровне, написана ясным языком и отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автореферат и публикации достаточно полно отражают основные результаты диссертации. Все основные положения, вынесенные на защиту, опубликованы в реферируемых отечественных и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК. Диссертация Ашаткиной М. А. соответствует п. 8 Положения о присуждении ученых степеней.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы:

Помимо Самарского государственного технического университета, результаты диссертационной работы могут быть использованы в других лабораториях, работающих в области органического синтеза и гомогенного металлокомплексного катализа. В частности, они могут быть востребованы в таких организациях, как Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Институт органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Постовского.

Заключение о соответствии диссертации требованиям, установленным в Положении о присуждении ученых степеней. Диссертационная работа Ашаткиной Марии Александровны «Синтез аннелированных карбо- и гетероциклов на основе катализируемой комплексами металлов внутримолекулярной восстановительной реакции Хека», представленная в диссертационный совет 24.2.377.03 (Д 212.217.05) на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, вносящей заметный вклад в развитие актуального научного направления, связанного с разработкой гомогенных металлокомплексных каталитических систем и методов синтеза органических соединений с их использованием. Полученные в работе результаты можно квалифицировать как решение значимой научной проблемы в области синтеза аннелированных карбо- и гетероциклов.

Все вышеотмеченное позволяет сделать вывод о соответствии диссертации Ашаткиной М. А. требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в ред. от 25.01.2024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Ашаткина Мария Александровна, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Отзыв подготовлен доктором химических наук, профессором Кафедры физической органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Вадимом Павловичем Боярским.

Материалы диссертационной работы Ашаткиной Марии Александровны рассмотрены на заседании Кафедры физической органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; отзыв обсужден и единогласно одобрен (протокол № 43/6/8-02-10 от 22.11.2024).

Согласны на обработку персональных данных, необходимую при проведении процедуры защиты диссертации.

Заведующий кафедрой физической органической химии СПбГУ, доктор химических наук



Толстой П. М.

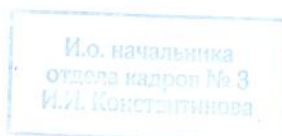
Профессор кафедры физической органической химии СПбГУ, доктор химических наук,
профессор



Боярский В. П.

Подписи заверяю:

В. М. Боярский
П. М. Толстой



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9.

Телефон (812) 328-97-01

E-mail: spbu@spbu.ru