

## О Т З Ы В

официального оппонента Ларионова Владимира Анатольевича  
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

Как известно, энантиомеры биологически активных соединений и лекарственных субстанций по-разному влияют на живые организмы и млекопитающих. Редко встречаются соединения или препараты в рацемической форме, которые не наносят вред организму человека. Поэтому существует необходимость в разработке эффективных методов стереоселективного синтеза биоактивных молекул. Для получения энантиомерно чистых соединений в основном применяют два подхода – это асимметрический стехиометрический синтез (в этом случае в молекуле уже есть стереогенный центр, который контролирует образование нового необходимого асимметрического центра) и асимметрический катализ. Этот подход привлекает внимание своей экономичностью и промышленным применением, так как используются легкодоступные и недорогие каталитические системы. В качестве хиральных индукторов-катализаторов часто используют металлокомплексы или, реже, чисто органические молекулы. Многие лекарственные препараты содержат фрагменты хиральных аннелированных карбо- и гетероциклов. Однако существующие хиральные катализаторы обычно имеют сложную структуру, что делает их дорогими и затрудняет промышленное внедрение. Поэтому одной из важнейших задач современной органической химии является разработка перспективных и доступных хиральных каталитических систем для энантиоселективного синтеза гетероциклических соединений со стереогенными центрами. Таким образом, диссертационная работа **Ашаткиной Марии Александровны**, направленная на разработку новых и в то же время простых методов синтеза аннелированных карбо- и гетероциклов на основе катализируемой комплексами металлов внутримолекулярной восстановительной реакции Хека, безусловно обладает **высокой актуальностью, фундаментальной и практической значимостью.**

**Структура и объем работы.** Диссертация Ашаткиной М. А. построена стандартным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Работа изложена на 163 страницах печатного текста, содержит 7 рисунков и 7 таблиц, а также схемы реакций. Список использованной литературы содержит 238 ссылок на работы российских и зарубежных авторов.

**Обзор литературы** в основном посвящен реакции Хека и состоит из четырех разделов: 1) механистические аспекты реакции Хека; 2) внутримолекулярная реакция Хека; 3) внутримолекулярная восстановительная реакция Хека и 4) каскадные превращения. В обзоре приведено достаточное количество работ по реакции Хека, опубликованных за последние 5 лет.

С учетом и на основании рассмотренных в обзоре литературы данных сформулирована следующая **цель исследования**: Создание эффективных катализаторов и каталитических систем на основе фосфор- и азотсодержащих лигандов для внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и разработка на основе этой реакции методов синтеза рацемических и энантиомерно обогащенных карбо- и гетероциклических соединений. Для достижения цели диссертационной работы были поставлены следующие задачи:

– поиск эффективных металлокомплексных катализаторов и каталитических систем внутримолекулярной восстановительной реакции Хека непредельных амидов, простых эфиров,  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов;

– разработка методов синтеза рацемических и энантиомерно обогащенных индолинов, оксиндолов и 2,3-дигидробензофуранов, в том числе содержащих каркасные структурные фрагменты адамантана и гомоадамантана, на основе внутримолекулярной восстановительной реакции Хека и Хека-Мацуда;

– разработка методов синтеза рацемических и энантиомерно обогащенных 3,3-дизамещенных изоиндолин-1-онов внутримолекулярной восстановительной реакцией Хека енамидов;

– разработка методов синтеза энантиомерно обогащенных 3-замещенных индан-1-онов внутримолекулярной восстановительной реакцией Хека  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов.

**Вторая глава** посвящена **обсуждению полученных результатов**. Она включает пять разделов и начинается с синтеза и характеристики непредельных соединений, которые в дальнейшем будут использоваться в качестве субстратов. В частности, были синтезированы ненасыщенные амиды и енамиды, адамантильные производные и функционализированные халконы. Во втором разделе представлен синтез палладиевых и никелевых катализаторов на основе коммерчески доступных хиральных лигандов. Кроме того, были получены палладиевые катализаторы с использованием простейших хиральных лигандов на основе (*S*)-1-фенилэтиламина и (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диамина. Структура комплекса палладия с (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамином однозначно доказана с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА). В третьем разделе обсуждаются результаты исследования внутримолекулярной восстановительной реакции Хека с участием *орто*-галогенарилзамещенных амидов и простых эфиров. В результате был получен широкий набор 3,3-дизамещенных индолинов, 2,3-дигидробензофуранов и оксиндолов с хорошими выходами и энантиоселективностью до 35%. Структуры некоторых синтезированных индолинов были однозначно подтверждены с помощью РСА. В четвертом разделе речь идёт о внутримолекулярной восстановительной реакции Хека с участием енамидов. В результате были синтезированы изоиндолин-1-оны с выходами до 76% и энантиомерной чистотой до 90%. В пятом разделе представлены результаты внутримолекулярной восстановительной реакции Хека, проведенной с участием  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов. Полученные инданоны были выделены с хорошими выходами, а их энантиомерная чистота достигала 97%.

В **экспериментальной части** работы представлены данные, необходимые для анализа и подтверждения достоверности результатов, полученных автором. Здесь описаны методики проведения экспериментов и физико-химические характеристики новых соединений, включая ЯМР-спектроскопию на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также ИК- и масс-спектрометрию высокого разрешения. Также был проведён рентгеноструктурный анализ ключевых продуктов. Энантиомерная чистота полученных хиральных соединений была определена с помощью ВЭЖХ на хиральных колонках.

В **заключении** сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

**Научная новизна и практическая значимость работы** состоит в том, что комплексы палладия с хиральными вицинальными диаминами являются эффективными катализаторами внутримолекулярной восстановительной реакции Хека непредельных амидов и простых эфиров; впервые была продемонстрирована возможность асимметрической индукции, достигающей 35%, в процессе катализа с использованием комплекса палладия на основе (1*R*,2*R*)-*N,N'*-дибензилциклогексан-1,2-диамина; впервые удалось вовлечь в реакцию Хека стерически нагруженные непредельные субстраты с каркасными заместителями, которые содержат как экзо-, так и эндоциклические связи C=C и в результате их восстановительной циклизации были получены соответствующие 3-адамантанализамещенные индолины, 2,3-дигидробензофураны и спиро-гомоадамантаны/оксиндолы; предложен удобный метод синтеза 3,3-дизамещенных изоиндолин-1-онов с высокой степенью энантиоселективности до 90% с использованием восстановительной реакции Хека из доступных енамидов; показано преимущество никель-содержащей каталитической системы в случае стерически затруднённого 1-(адамантан-1-ил)-3-(2-бромфенил)проп-2-ен-1-она и в результате был получен инданон с энантиомерной чистотой 97%.

Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются **обоснованными**. **Аннотация и публикации** полностью отражают содержание диссертационной работы. По материалам работы опубликовано 6 статей в зарубежных и ведущих российских журналах из списка международного цитирования Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК РФ; а также материалы диссертации прошли апробацию на конференциях различного уровня.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно заявить, что **цель работы**, поставленная автором, **достигнута**, а соответствующие ей **задачи** полностью **выполнены**. Положения, выносимые на защиту, полностью отвечают сути проделанной работы. Нужно отметить, что работа выполнена на высоком синтетическом уровне.

После детального ознакомления с текстом диссертационной работы у меня не возникло каких-либо принципиальных вопросов, а имеется лишь ряд *уточняющих вопросов и корректирующих замечаний*:

1. В диссертации и автореферате не пронумерованы схемы, что затрудняет восприятие результатов.
2. Таблица 4 (стр. 83). Есть ли объяснение почему энантиоселективность реакции сильно варьируется даже при введении заместителей в *пара*-положение ароматического кольца?
3. В схеме к Таблице 4 (стр. 83) в продукте **32** изображение метильной группы не может быть в плоскости, она должна быть направлена либо к нам или от нас. То же самое на рисунке 6 (стр. 88).
4. На Схеме к Таблице 7 (стр. 91) не понятно откуда появляется метильная группа во 2-м положении в продукте **35**. Хотелось бы услышать комментарий.
5. В экспериментальной части для соединений ряда **16a-16f,1** в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах везде не хватает двух протонов для бензильной  $\text{CH}_2$  группы.
6. В экспериментальной части для продукта **39** в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре недостаточно двух протонов для ароматического кольца.
7. Стр. 76 Для соединения **29** не приведена энантиомерная чистота, определяли ли ее?
8. *Автореферат*. Нумерация Таблицы 9 не корректная, должна быть Таблица 8. Приведенные выходы в данной таблице низкие, а какая конверсия? Если полная, то образуются ли какие-то побочные продукты?

В целом несмотря на отмеченные замечания и вопросы, диссертация **Ашаткиной Марии Александровны** представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу. Научные результаты, полученные диссертантом, вносят весомый вклад и имеют важное значение для развития органического синтеза, области асимметрического катализа и в перспективе для разработки новых фармсубстанций. Диссертационная работа по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследования: п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.2 «Открытие новых реакций

органических соединений и методов их исследования» и п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

Представленная работа по своей новизне, научному уровню проведения исследований и полученным результатам соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, **Ашаткина Мария Александровна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

**Официальный оппонент:**

Ларионов Владимир Анатольевич,

доктор химических наук (специальность – 1.4.3. Органическая химия), ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией Стереонаправленного синтеза биоактивных соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Телефон: +7 (499) 135 5047

E-mail: [larionov@ineos.ac.ru](mailto:larionov@ineos.ac.ru)

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru/>

Я, Ларионов Владимир Анатольевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.377.03, и их дальнейшую обработку.

Подпись Ларионова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.



/Гулакова Е. Н./

06 декабря 2024 г.