

ОТЗЫВ

официального оппонента Аверина Алексея Дмитриевича на диссертационную работу Фирсина Ильи Дмитриевича «Диамидофосфиты на основе β -гидроксиамидов и оксаламидов как индукторы хиральности в асимметрическом металлокомплексном катализе», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Невозможно переоценить значимость проблемы создания эффективных каталитических систем для осуществления асимметрических реакций для получения хиральных соединений с максимально высокой энантиомерной чистотой. Такого рода вещества чрезвычайно востребованы в производстве лекарственных препаратов, агрохимикатов, в биологических исследованиях, а также, в свою очередь, в качестве лигандов для асимметрического синтеза. Одно из важнейших мест среди хиральных лигандов для таких каталитических систем занимают фосфорорганические соединения. Кроме широко известных и отлично зарекомендовавших себя фосфинов, важную роль играют фосфиты, амидофосфиты и диамидофосфиты. Последние обладают рядом преимуществ: азотсодержащие заместители при атоме фосфора являются более объемистыми, чем кислородсодержащие заместители, атомы азота позволяют увеличивать электронную плотность на атоме фосфора, а также в более широких пределах варьировать природу заместителей. Это дает возможность более точно настраивать стерические и электронные параметры лигандов, а также конфигурацию P^* - и C^* -стереоцентров. К настоящему времени исследованы асимметрические Pd -катализируемые реакции аллилирования и циклоприсоединения, Rh -катализируемые реакции гидрирования и гидроформилирования, Ni -катализируемые процессы гидровинилирования с участием такого рода лигандов. Что касается заместителей при атоме кислорода, лиганды, содержащие в своей структуре карбоксамидные группы, способны образовывать супрамолекулярные комплексы за счет водородных связей. Показано, что такого рода супрамолекулярные системы в асимметрическом металлокомплексном катализе демонстрируют большую эффективность по сравнению с лигандами, не способными к ассоциации. Хиральные лиганды с оксаламидными фрагментами обладают повышенной стерической жесткостью, что увеличивает стереоселективность процессов, а также обладают большей химической стабильностью. Исходя из этого, диссертационная работа И.Д. Фирсина, ставящая своей целью получение новой группы хиральных диамидофосфитов на основе β -гидроксиамидов и оксаламидов, изучение особенностей их

комплексобразования и каталитической эффективности, представляется, несомненно, весьма важной и *актуальной*.

Диссертация состоит из следующих глав: Введение, Обзор литературы, Обсуждение результатов, Экспериментальная часть, Выводы и Список литературы. Работа изложена на 152 страницах и содержит 44 рисунка, 60 схем, 16 таблиц, список использованных источников включает 228 ссылок. Во *Введении* автор дает общий обзор предполагаемой к решению проблемы, подчеркивает ее значимость и актуальность, характеризует научную новизну, теоретическую и практическую значимость собственного исследования. *Обзор литературы* посвящен дизайну хиральных лигандов определенного структурного типа и их применению в различных асимметрических реакциях. Рассмотренные лиганды содержат в своем составе ряд фрагментов, сочетание которых является задачей исследования И.Д. Фирсина. Так, в первой части обзора уделено внимание диамидофосфитам, в большинстве которых атом фосфора входит в состав пятичленного цикла. Многие соединения включают в свою структуру два идентичных фосфорных фрагмента, содержат другие хиральные группы. Эти лиганды в основном использованы в реакциях аллильного алкилирования и циклоприсоединения, для большинства получены высокие значения энантиомерного избытка. Среди процитированной литературы обращают на себя многочисленные работы проф. Троста, а также рассмотрены результаты 8 статей проф. Гаврилова. Во второй части обзора рассмотрены фосфорсодержащие лиганды с амидными группами, в первую очередь, циклические фосфиты и производные ферроценкарбоновой кислоты. Они изучены в реакциях гидрирования и циклизации, аллильном алкилировании и амидировании. Лиганды на основе оксаламидов приведены в третьей части обзора, показано их использование в аллильном алкилировании и аминировании. Следует отметить, что значительная часть материала относится к фосфорсодержащим лигандам такого типа (**P15-P18**), которые обеспечивают прекрасную энантиоселективность в различных реакциях. Наконец, в последней, скромной по объему, части автора приводит небольшое число примеров диамидофосфитных лигандов с амидными фрагментами, полученных в группе проф. Гаврилова. В целом, в Обзоре литературы рассмотрено около 90 литературных источников, показана зависимость энантиомерного избытка в асимметрических реакциях от строения фосфорного лиганда, в конце данной главы сделаны обоснованные выводы, которые подтверждают выбранную стратегию собственного исследования автора.

Результаты, полученные И.Д. Фирсиным в ходе выполнения диссертационной работы, изложены в главе *Обсуждение результатов*. Вначале им приводятся схемы получения двух групп хиральных диамидофосфитных лигандов **L1a-d**, **L2**, **L3a-g** и **L4**, характеризующихся наличием в их структуре хирального 2-фенилгексагидро-1Н-

пирроло[1,2-с][1,3,2]диазафосфола и C-хиральных заместителей. Лиганды **L3a-g** и **L4** содержат также амидные фрагменты, а лиганды **L2** и **L4** характеризуются наличием N-БОКпирролидинового заместителя. Автор рассматривает особенности стереохимического строения лигандов, указывает на характеристические значения КССВ J_{CP} , демонстрирует наличие двух ротамеров в лигандах с N-БОКпирролидиновым заместителем. Молекулярная структура лиганда **L1d** подтверждена методом порошковой рентгеновской дифракции, а для лиганда **L3d** был выполнен рентгеноструктурный анализ монокристалла. На следующем этапе взаимодействием лигандов **L1d**, **L3a-g** и **L4** с $[Pd(allyl)Cl]_2$ в присутствии $AgBF_4$ автор получил палладиевые комплексы общего строения $[Pd(allyl)(L)_2]BF_4$, а с лигандами **L1d** и **L3f**, содержащие атомы серы, были синтезированы хелатные комплексы состава $[Pd(allyl)(L)]BF_4$. Им проанализированы особенности спектров ЯМР данных комплексов, сделан вывод о неэквивалентности двух координированных диамидофосфитов, несимметрично расположенных относительно η^3 -аллильного лиганда, для комплекса $[Pd(allyl)(L3d)_2]BF_4$ получены данные РСА.

Pd-катализируемое аллильное алкилирование (*E*)-1,3-дифенилаллилэтилкарбоната диметиламалонатом дало возможность протестировать синтезированные лиганды и 11 палладиевых комплексов в части достижения полноты конверсия и наилучшей степени асимметрической индукции. Оказалось, что в большинстве случаев достигается полная конверсия субстрата в продукт, при этом максимальный энантиомерный избыток (98%) получен при использовании лиганда **L1a** при соотношении $L/Pd = 1:2$. Отмечено, что энантиоселективность в основном определяется абсолютной конфигурацией донорного атома фосфора. Аналогичные тенденции отмечены и в Pd-катализируемом аллильном аминировании с использованием пирролидина: в этой реакции снова наилучшую энантиоселективность (*ee* 92%) обеспечил лиганд **L1a**, при том, что хотя количественная конверсия была получена практически во всех реакциях, разброс значений энантиомерных избытков продукта был очень велик. Более сложным оказалось Pd-катализируемое аллильное алкилирование циннамилацетата этил 2-оксоциклогексан-1-карбоксилатом и его циклопентильным аналогом. В обоих случаях наилучший энантиомерный избыток был достигнут с использованием лиганда **L2** (86 и 73%, соответственно) при понижении температуры до $-30^\circ C$.

На следующем этапе работы И.Д. Фирсин получил серию разнообразных моно- и дифосфиновых лигандов симметричного и несимметричного строения, содержащих 1,3,2-диазафосфолидиновые циклы и, в большинстве случаев, оксаламидный фрагмент. Таким способом осуществляется варьирование строения различных структурных элементов лигандов с целью выявления их влияния на асимметрическую индукцию. Структура

лигандов **L6a** и **L6c** была подтверждена методом порошковой рентгеновской дифракции, а структуры **L7** и **L12** – методом монокристалльной рентгеновской дифракции. Автору пришлось преодолеть ряд трудностей в синтезе палладиевых комплексов лигандов, в результате он сумел получить комплексы с лигандом **L6a** – $\text{Pd}_2(\text{L6a})\text{Cl}_4$ и $\text{Pd}_2(\text{L6a})_2\text{Cl}_4$, а также с лигандом **L9a** – $\text{Pd}_2(\text{allyl})_2(\text{L9a})\text{Cl}_2$ и $[\text{Pd}(\text{allyl})(\text{L9a})]_2(\text{BF}_4)_2$. Строение данных комплексов было исследовано с помощью разнообразных методик 2D ЯМР спектроскопии. Полученные лиганды и комплексы изучались в разнообразных реакциях (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата с C-, N- и S-нуклеофилами. Так, в реакции аллильного алкилирования диметилмалонатом наилучшие результаты (*ee* 98%) получены в присутствии лиганда **L10**, наивысшее значение энантиомерного избытка в реакции аминирования пирролидином составило 96% в присутствии лиганда **L6c** (хотя конверсия дошла только до 85% в этом случае). Схожий по строению лиганд **L6a** оказался лучшим в реакции сульфонилирования *n*-толуолсульфинатом натрия и аминирования диэтиламинометилфосфонатом. В случае аллильного алкилирования с использованием енамина – 1-циклогексенилпирролидина получены смеси с близким соотношением син- и анти-диастереомеров, при этом тот же лиганд **L6a** дал возможность получить максимальное значение энантиомерного избытка. Автор исследовал и другие палладий-катализируемые процессы – аллильное алкилирование циннамилацетата этил 2-оксоциклогексан-1-карбоксилатом, аминирование циклогекс-2-ен-1-илэтилкарбоната дибензиламином, десимметризацию *N,N'*-дитозил-мезо-циклопент-4-ен-1,3-диолбискарбамата, а также Rh-катализируемое гидрирование метиловых эфиров ряда ненасыщенных кислот. В этих процессах снова лучше всего выступили симметричные лиганды типа **L6**, характеризующиеся наличием центрального оксаламидного фрагмента и двух C-хиральных центров, различающиеся стерическим объемом алкильных заместителей. Полученные автором данные в полной мере подтверждают *научную новизну, теоретическую и практическую значимость* данной работы.

В *Экспериментальной части* приведены подробные методики синтеза исходных и целевых соединений, палладиевых комплексов. К несомненным достоинствам данной главы можно отнести следующее: очень хорошо описаны спектры ЯМР с отнесением сигналов, с приведением всех КССВ с атомами фосфора, при этом следует иметь в виду сложности спектров для амидов с заторможенным вращением вокруг амидной связи и возможностью образования ротамеров, что приводит к уширению ряда сигналов и трудностям для получения слабоинтенсивных четвертичных атомов углерода, которые полностью преодолены в ходе спектральной характеристики сложных веществ. Для соединений **L2**, **L4** с N-БОКпролиновым заместителем по отдельности описаны ЯМР

спектры для двух ротамеров. Особенно привлекательно выглядит использование спектроскопии ЯМР ^{15}N для описания лиганда **L6a** и двух его палладиевых комплексов. Для всех новых соединений приведены данные элементного анализа, а для некоторых дополнительно и данные масс-спектрометрии высокого разрешения. В заключительном разделе *Экспериментальной части* приводятся общие, но детально прописанные методики для 10 каталитических процессов, в которых были протестированы синтезированные в работе хиральные комплексы. Это позволяет утверждать, что диссертационное исследование характеризуется полной *достоверностью результатов* и свидетельствует о высоком экспериментальном уровне проведенных исследований.

Выводы соответствуют полученным результатам, *Список литературы* оформлен по правилам и содержит 228 библиографических ссылок, большинство из которых относится к последним 10-15 годам, что дополнительно подтверждает актуальность данной работы. Собственные результаты автора представлены в 6 статьях в рецензируемых научных журналах и содержат основные материалы по теме диссертации.

По работе можно высказать ряд частных замечаний и вопросов, не носящих принципиального характера:

- 1) Во Введении имеются ссылки на 53 работы. Было бы лучше их обсудить более подробно в какой-то вводной главе (например, в преамбуле к Обзору литературы). В настоящем виде они недостаточно информативны.
- 2) В Обзоре литературы не приводятся условия проведения реакций, загрузки лиганда, в каком виде и в каком количестве в реакцию вводится тот или иной металл, а также не показаны химические выходы получаемых продуктов.
- 3) В Обсуждении результатов в разделах 2.1.1 и 2.2.1 не приводятся выходы получаемых промежуточных соединений, лигандов и палладиевых комплексов. Хотелось бы увидеть более подробное обсуждение особенностей этих реакций, использованных условий.
- 4) Было бы полезно более подробно обсудить отсутствие симметрии комплексов $[\text{Pd}(\text{allyl})(\text{L})_2]\text{BF}_4$ и, соответственно, неэквивалентность лигандов в них. Аналогичное замечание относится и к таким явлениям, как удвоение сигналов для $[\text{Pd}(\text{allyl})(\text{L1d})]\text{BF}_4$ и возникновение двух пар сигналов для $[\text{Pd}(\text{allyl})(\text{L3f})]\text{BF}_4$. Возможно, дополнительные рисунки могли бы помочь в этом деле. Аналогично, особенности спектра ЯМР ^{31}P соединения **L11** (наличие двух эпимеров, каждый из которых представлен двумя конформерами) желательно было бы для ясности подкрепить рисунком, на котором были бы указаны эти четыре изомера.
- 5) В Обсуждении результатов указаны не все условия проведения каталитических реакций (соотношение реагентов, их концентрация). Было бы интересно узнать, чем обусловлен

выбор растворителя и температурного режима. Можно ли в реакции аллильного аминирования использовать другие амины, кроме пирролидина?

6) Можно ли указать причину столь сильно отличающихся значений химсдвигов атомов фосфора в лигандах $\text{Pd}_2(\text{L6a})_2\text{Cl}_4$ и $\text{Pd}_2(\text{L6a})\text{Cl}_4$ (примерно 30 м.д.)? Есть ли предположения, что представляет собой минорный комплекс с $\delta\rho$ 104.8 м.д.? В случае палладиевых комплексов с лигандом **L9a** следовало бы более подробнее осветить особенности ЯМР спектров этих комплексов.

7) Было бы полезным попытаться объяснить важный факт: ни в одной из протестированных реакций с участием комплексов они не проявили себя, в отличие от смеси лигандов с палладиевым предкатализатором, в качестве самых эффективных стереоиндукторов.

8) В реакции гидрирования получены наивысшие показатели конверсии и стереоиндукции. Является перспективным использование данных лигандов для гидрирования более широкого круга субстратов?

9) В Экспериментальной части для некоторых исходных соединений (например, **1a-d**, **2**, **5**, **6**, **15-17**, ряд предшественников целевых продуктов без указания номера) приведены методики, но не указаны выходы, спектральные характеристики или литературные ссылки.

10) Строго говоря, в случае, когда КССВ J_{HH} и J_{PH} близки по значениям, лучше указывать, что константы и соответствующие мультиплеты наблюдаемые («набл.»). Это же относится и к спектрам ЯМР ^{31}P палладиевых комплексов с лигандами **3b,c,g**: разница между химическими сдвигами двух атомов фосфора не превышает 0.5 м.д., что практически равно (в Гц) КССВ $^2J_{\text{PP}}$, соответственно, наблюдаемые константы в данных АВ-системах отличаются от истинных в большую сторону.

11) Следовало бы дать больше подробностей и конкретики в первом выводе, а выводы 4 и 5 можно было бы поменять местами для большего соответствия логике изложения материала в Обсуждении результатов.

Несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для фосфорорганической химии в части получения новых хиральных диамидофосфитов, их комплексов и применения в асимметрическом катализе. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследований: 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.

Диссертационная работа Фирсина И.Д. по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет всем требованиям (в том числе пп. 9-14), предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 г. № 1539; 26.10.2023 г. № 1786), а ее автор, **Фирсин Илья Дмитриевич** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия,

ведущий научный сотрудник кафедры органической химии

Химического факультета МГУ

Аверин Алексей Дмитриевич

Подпись А.Д. Аверина заверяю:

И.о. декана Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

Профессор



Карлов Сергей Сергеевич

Почтовый адрес: 119991 Российская Федерация, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391139; адрес электронной почты: averin@org.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет

17 апреля 2025 г.