

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.377.03,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ,
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 13 мая 2025 г. № 9

о присуждении Фирсину Илье Дмитриевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Диамидофосфиты на основе β -гидроксиамидов и оксаламидов как индукторы хиральности в асимметрическом металлокомплексном катализе» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 11.03.2025 г. (протокол заседания № 5) диссертационным советом 24.2.377.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет» Министерства науки и высшего образования РФ, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244, приказ № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Фирсин Илья Дмитриевич, 23 сентября 1997 года рождения, в 2021 году с отличием окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина», по направлению подготовки 04.04.01 «Химия», профиль Органическая химия, в период с 2021 по настоящее время обучается в очной аспирантуре ФГБОУ ВО «Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина» по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки», профиль Неорганическая химия. С 2021 г. по настоящее время работает в должности старшего преподавателя кафедры химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина» Минобрнауки РФ.

Диссертация выполнена на кафедре химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина» Минобрнауки РФ.

Научный руководитель – Гаврилов Константин Николаевич, профессор, доктор химических наук, профессор кафедры химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина» Минобрнауки РФ.

Официальные оппоненты: **Аверин Алексей Дмитриевич**, д.х.н., ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; **Загидуллин Алмаз Анварович**, к.х.н., заведующий лабораторией элементоорганических соединений и полимеров Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – **Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук** (г. Москва), в своем положительном отзыве, подписанном д.х.н., чл.-корр. РАН, профессором, заведующим лабораторией тонкого органического синтеза ИОХ РАН №11 Злотиным Сергеем Григорьевичем, д.х.н., ведущим научным сотрудником лаборатории тонкого органического синтеза ИОХ РАН №11 Васильевым Андреем Александровичем и утвержденном директором ИОХ РАН, д.х.н., чл.-корр. РАН Терентьевым Александром Олеговичем, указала, что тематика работы является актуальной и практически значимой, так как полученные автором результаты выявили новые каталитические системы, позволяющие получать хиральные соединения с высокой энантиомерной чистотой.

Соискатель имеет 57 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 12 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об

опубликованных работах. Суммарный объем опубликованного материала – 8.36 печатных листа, из них 5.43 печатных листа – **личный вклад** автора.

Основные работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях:

1. Chuchelkin I.V. Diamidophosphites from β -hydroxyamides: readily assembled ligands for Pd-catalyzed asymmetric allylic substitution / Chuchelkin I.V., Gavrilov K.N., Borisova N.E., Perepukhov A.M., Maximychev A.V., Zheglov S.V., Gavrilov V.K., Firsin I.D., Zimarev V.S., Mikhel I.S., Tafeenko V.A., Murashova E.V., Chernyshev V.V., Goulioukina N.S. // *Dalton Trans.* – **2020**. – V. 49. – №17. – P. 5625-5635.

2. Gavrilov K.N. Oxalamide-based bisdiamidophosphites: Synthesis, coordination, and application in asymmetric metallocatalysis / Gavrilov K.N., Mikhel I.S., Zheglov S.V., Gavrilov V.K., Chuchelkin I.V., Firsin I.D., Birin K.P., Pytskii I.S., Paseshnichenko K.A., Tafeenko V.A., Chernyshev V.V., Shiryaev A.A. // *Org. Chem. Front.* – **2019**. – V. 6. – №10 – P. 1637-1648.

3. Gavrilov V.K. Chiral inducers with (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocyclohexane core for organo- and metallocatalysis / Gavrilov V.K., Chuchelkin I.V., Zheglov S.V., Firsin I.D., Shiryaev A.A., Gavrilov K.N., Maximychev A.V., Perepukhov A.M., Goulioukina N.S., Beletskaya I.P. // *Mendeleev Commun.* – **2019**. – V. 29. – №1 – P. 35-37.

На диссертацию и автореферат поступило 7 положительных отзывов:

1. Отзыв ведущей организации. Замечания: 1) Отсутствует название литературного обзора, озаглавлены только его подразделы. 2) В диссертации не процитированы работы отечественных коллег, занимавшихся родственной химией (ИОХ, ИНЭОС). Хотя в этих работах применялись лиганды других хемотипов (фосфиты, амидофосфиты и реже диамидофосфиты без β -гидроксиамидных либо оксаламидных заместителей), в них исследовались те же самые реакции и были достигнуты очень хорошие показатели, потому отметить их стоило бы. 3) Соединение под шифром **s2** в работе упоминается неоднократно, причем ни разу не названо правильно. Номенклатурное название этого диэфира должно быть: (циклопент-4-ен-1,3-диил)бис{[(4-метилфенил)сульфонил]карбамат}, допустимо (циклопент-4-ен-1,3-диил)бис[(тозил)карбамат] либо бис(тозилкарбамат) циклопент-4-ен-1,3-диола; в любом случае фрагмент «*N,N'*-дитозил» нельзя ставить в начале названия перед

спиртовой частью сложного эфира. 4) Неоднократно в схемах асимметрических реакций используются обычные связи у хиральных центров вместо клинообразных. Хотя должны комментарии имеются в тексте и сопутствующих таблицах (в разных случаях могут быть противоположные конфигурации), на схемах для наглядности следовало хотя бы поставить звездочки у формирующихся хиральных центров. 5) На стр. 15 *n*-толуолсульфинат натрия назван «*пара*-толуолсульфонатом»; следует заметить, что в систематических названиях соединений необходимо использовать сокращения *n*-, *m*-, *o*-, в отличие от прочих случаев вроде: *пара*-положение, *мета*-изомер. 6) Многие положения как в литературном обзоре, так и в обсуждении результатов подаются очень скупо, по-видимому, предполагается, что читатели в курсе проблематики данной области. Хотелось бы видеть вводную краткую главу с изложением механизмов процессов и роли хиральных лигандов в формировании асимметрических центров. Также не обсуждается механизм действия реагента BSA – (N,O-бис(триметилсилил)ацетамида – в ходе депротонирования СН-кислот, и что на самом деле является реагирующей частицей: карбанион или силиловый эфир енола. 7) В родственных реакциях кросс-сочетания использовались электрофильные компоненты с разными уходящими группами (этилкарбонатной либо ацетатной). При этом не объясняется выбор этих групп и то, насколько существенную роль играет их природа. 8) В конце главы «Обсуждение результатов» приведены структуры продуктов и наилучшие значения их выходов и энантиомерной чистоты, но не указаны количества используемых катализаторов и другие параметры реакций. Полученные результаты полезно было бы сравнить с литературными данными.

2. Отзыв официального оппонента, д.х.н. Аверина А.Д. Замечания: 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 d_{P} 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) $KCCB\ ^2J_{PP}$, соответственно, наблюдаемые константы в данных АВ-системах отличаются от истинных в бóльшую 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.

3. Отзыв официального оппонента, к.х.н. Загидуллина А.А. Замечания: 1) В работе не представлен подробный анализ полученных данных каталитических тестов, о том какая из структурных групп (фосфабициклический каркас или хиральный β -гидроксиамидный и оксаламидный фрагменты) вносит определяющий вклад в стереоиндукцию. Например, отсутствие структурных формул хиральных диамидофосфитов на рисунке 2.13 затрудняет сравнение лигандов и анализ влияния различных групп на результат каталитических тестов. 2) Новые диамидофосфитные лиганды были использованы в Pd-катализируемых модельных и практически значимых реакциях, получены высокие значения во многих каталитических процессах. В этом контексте представляется интересным сравнение обсуждаемых систем с хиральными лигандами других классов, описанными ранее в научной литературе. 3) Не приведены данные об устойчивости полученных диамидофосфитных лигандов к окислению и гидролизу, а также о поведении в условиях каталитических реакций. 4) Показано, что производные (S)-пролина – лиганды **L2** и **L4** существуют в виде смеси двух ротамеров, возникающих из-за затруднения свободного вращения вокруг связи C(O)-N. В работе не обсуждается влияние наличия двух ротамеров на состав комплекса с Pd и на результат каталитических тестов. 5) Для подтверждения тезиса об образовании АВ-системы для комплексов $[Pd(allyl)(L3b)_2]BF_4$, $[Pd(allyl)(L3c)_2]BF_4$ и $[Pd(allyl)(L3g)_2]BF_4$ можно привести симулированный спектр $^{31}P\{^1H\}$ с экспериментальными значениями химических сдвигов и $KCCB$ ($^2J(P,P) \approx 82-90$ Гц, $\Delta\nu(P,P) \approx 100-109$ Гц). 6) Почему для изучения комплексообразования **L6a** в качестве предшественника был избран $Pd(cod)Cl_2$, а не $[Pd(allyl)Cl]_2$, хотя во всех каталитических тестах реакции проводились при использовании $[Pd(allyl)Cl]_2$ или $[Pd_2(dba)_3]$? 7) Не понятен

механизм реакции Pd-катализируемого аллильного алкилирования (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата (**20**) 1-циклогексенилпирролидином (**23**) и образование (*E*)-2-(1,3-дифенилаллил)циклогексанона (схема 2.19, таблица 2.12).

4. Отзыв д.х.н., доцента Моисеева С.К. (ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, г. Москва). Замечания: 1) В верхнем абзаце на стр. 10 лиганд **L2** назван «конформационно неоднородным». Из текста автореферата не понятно, какой смысл вкладывается автором в эту характеристику.

5. Отзыв д.х.н. Ларионова В.А. (ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, г. Москва). Замечания: 1) Не приведены выходы лигандов **L1-12** и соответствующих палладиевых комплексов. 2) Не указаны загрузки катализаторов для реакций нуклеофильного замещения. 3) Какими методами были установлены абсолютные конфигурации полученных в ходе реакций продуктов? 4) Для лигандов **L5,6b-c,7-8,9b,10-12** не обсуждается синтез комплексов палладия(II). Перечисленные лиганды в катализе исследовались с *in situ* применением вместе с солью палладия(II)? 5) По представленным в Таблице 3 данным, лиганд **L10** обеспечивает лучшую асимметрическую индукцию в отличие от **L7**. Почему в дальнейших каталитических реакциях исследовался **L7**, а не **L10**?

6. Отзыв к.х.н., доцента Салина А.В. (ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань). Без замечаний.

7. Отзыв к.х.н. Сахапова И.Ф. (Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань). Без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации по диссертации проводился из числа специалистов, компетентных в области органической химии и металлокомплексного катализа, обосновывался их публикационной активностью и способностью дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **предложен** способ получения 23 неизвестных ранее фосфино-диамидофосфитных и диамидофосфитных лиганда на основе β -гидроксиамидов и оксаламидов;

- **установлено**, что монодентатные лиганды на основе β -гидроксиамидов образуют комплексы состава $[\text{Pd}(\text{allyl})(\text{L})_2]\text{BF}_4$, в то время как P^*,P^* -бидентатные лиганды на основе оксаламидов – биядерные мостиковые комплексы транс-геометрии состава $\text{Pd}_2\text{L}_2\text{Cl}_4$. На примере фосфинофосфитного лиганда **L9a** показано, что с $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ также формируется биядерный мостиковый комплекс состава $[\text{Pd}(\text{allyl})(\text{L9a})]_2(\text{BF}_4)_2$ типа «голова к хвосту»;

- **показано**, что лиганды на основе β -гидроксиамидов и оксаламидов проявляют высокую активность и энантиоселективность: на примере двух модельных реакций с участием (*E*)-1,3- дифенилаллилэтилкарбоната, где в качестве нуклеофилов выступали диметилмалонат и пирролидин, а также реакции алкилирования циннамилацетата этил-2-оксоциклогексан-1-карбоксилатом проведено сравнение всех представленных в работе лигандов. С участием индукторов хиральности на основе β -гидроксиамидов в этих превращениях достигнуто до 98% *ee*, 92% *ee* и 86% *ee* соответственно. В случае оксаламидных лигандов в реакции алкилирования диметилмалонатом достигнуто также до 98% *ee*, однако в аминировании пирролидином и в алкилировании циннамилацетата энантиомерные избытки были выше: до 96% *ee* и до 90% *ee*;

- **показано**, что лиганды на основе оксаламидов проявляют высокую энантиоселективность в практически значимых реакциях. В частности, в реакциях аминирования циклогекс-2-ен-1-илэтилкарбоната дибензиламином (до 97% *ee*) и (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата диэтиламинметилфосфонатом (до 96% *ee*). Привлечение этой группы лигандов к Rh-катализируемому гидрированию позволило получить продукты **30a-d** с энантиоселективностью >99% *ee*;

- **установлено**, что среди производных *N*-Вос-аминоспиртов наиболее эффективным оказался **L1a** с ахиральным экзоциклическим заместителем, в группе лигандов на основе псевдодипептидов – **L4** с фрагментом (*S*)-пролинола, среди оксаламидных лигандов – **L6a** с нехиральным линкером.

Теоретическая значимость работы определяется ключевой ролью асимметрического металлокомплексного катализа в синтезе энантиочистых

соединений. Полученные в работе данные послужат дальнейшему развитию теоретических представлений о влиянии структуры индуктора хиральности на его результативность в том или ином каталитическом процессе.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики определяется тем, что синтезированные новые индукторы хиральности могут быть применены в энантиоселективных процессах получения препаратов медицинской химии и других биологически активных веществ. К ним можно отнести эфиры хиральных ненасыщенных карбоновых кислот (например, продукт алкилирования (*E*)-1,3-дифенилаллилэтилкарбоната и ацетата диметилмалонатом). Также продукт алкилирования (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата 1-циклогексенилпирролидином является предшественником антимускаринового агента, применяемого для лечения гиперактивности мочевого пузыря; при этом енамины являются удобными C-нуклеофилами для катализируемого палладием асимметрического аллильного алкилирования, что позволяет избежать необходимости генерировать нестабилизированные еноляты кетонов с использованием сильных оснований. Реакция аминирования (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата диэтил(аминометил)фосфонатом открывает новые возможности для синтеза нерацемических α-аминофосфонатов. Будучи известными как эффективные ингибиторы метаболических процессов, α-аминофосфонаты имеют широкий спектр возможных применений в качестве антибактериальных, противовирусных, противораковых и нейроактивных средств, а также средств защиты растений. Продукт аминирования (циклогекс-2-ен-1-ил)этилкарбоната дибензиламином является ингибитором циклинзависимых киназ. Оба энантиомера продукта десимметризации *N,N'*-дитозил-мезо-циклопентен-4-диола-1,3-бискарбамата являются предшественниками ингибитора гликопротеиновых процессов Манностатин А и алкалоида Свайнсонин.

Результаты работы могут быть использованы в других лабораториях, работающих в области органического синтеза и гомогенного металлокомплексного катализа. В частности, в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институте нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН (г. Москва),

Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН (г. Новосибирск), Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (г. Иркутск), Химическом факультете МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва), Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева (г. Москва), Санкт-Петербургском государственном университете (г. Санкт-Петербург), Нижегородском университете им. Н.И. Лобачевского (г. Нижний Новгород), Южно-Российском государственном политехническом университете им. М.И. Платова (г. Новочеркасск), Научно-исследовательском институте химии и технологии элементоорганических соединений (г. Москва).

Оценка достоверности результатов исследования выявила: экспериментальные результаты получены с применением независимых физико-химических методов исследования с использованием комплекса сертифицированного оборудования, включающего ЯМР-спектрометры Bruker AMX 400, Avance 600 и Varian Inova 500, дифрактометр STOE (детектор Pilatus100K), дифрактометр Stoe Stadi-P, хроматограф «Стайер» (Аквилон), хиральные неподвижные фазы Kromasil 5-CelluCoat, Daicel Chiralcel OD-H, Knauer AG250, поляриметр Atago AP-300, CHN-микроанализатор Carlo Erba EA1108 CHNS-O; **теория построена** на достоверных, воспроизводимых экспериментальных данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации и общепринятыми теоретическими представлениями органической химии; **использовано** сравнение авторских данных с накопленной в литературе информацией о диамидофосфитных индукторах хиральности и их каталитических свойствах; **установлено**, что результаты, полученные автором, не противоречат общепринятым теоретическим представлениям асимметрического металлокомплексного катализа; **использованы** все доступные сведения из спектральных и физико-химических баз данных.

Личный вклад соискателя заключался в самостоятельном изучении и анализе литературных данных, 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. Все выводы, сделанные в работе, базируются на данных, полученных автором лично или при непосредственном участии.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: существенных замечаний высказано не было.

Соискатель Фирсин И.Д. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы, привел собственную аргументацию, а также согласился с рядом замечаний.

На заседании 13.05.2025 г. диссертационный совет принял решение присудить Фирсину И.Д. ученую степень кандидата химических наук за разработку новых типов хиральных лигандов для асимметрического металлокомплексного катализа.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против – 0.

Председатель

диссертационного совета



Климочкин Юрий Николаевич

Ученый секретарь

диссертационного совета

Ивлева Елена Александровна

13 мая 2025 г.