

04.04.2025
№ 12104-300/2171-01



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИОХ РАН,
чл.-корр. РАН

А. О. Терентьев

«04» апреля 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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.

Актуальность темы диссертации. Асимметрический синтез более века остаётся важнейшей областью синтетической органической химии, поскольку биологическая активность оптических антиподов может существенно различаться. В последние десятилетия достигнуты серьезные успехи в получении хиральных молекул с применением органокатализа. Вместе с тем, металлокомплексный катализ остается весьма полезным из-за более высокой активности и более широкой области применения металлокомплексных катализаторов.

Среди катализируемых переходными металлами реакций кросс-сочетания, дающих выход к хиральным молекулам, особое место занимают процессы т.н. «аллилирования» или «аллильного алкилирования/аминирования/сульфонилирования», в которых реализуются взаимодействия катионных π -аллильных комплексов палладия (генерируемых *in situ* из аллильных производных) с соответствующими нуклеофилами. Другим подходом к хиральным молекулам является асимметрическое гидрирование прохиральных олефинов. Хотя такие процессы исследуются в течение нескольких десятилетий и стали классическими, поиск подходящих каталитических систем для них не прекращается в связи с их важностью. Один из путей поиска – уход от дорогих лигандов фосфинового ряда и замена их более доступными и дешевыми эфирами или амидами фосфористой кислоты. Последние могут быть легко получены на основе хлорида фосфора(III) или его эквивалентов и хиральных аминов или спиртов.

В Рязанском государственном университете им. С.А.Есенина представителями научной школы профессора Константина Николаевича Гаврилова на базе доступного S-пролина были разработаны методы синтеза хиральных 3-арил-2-хлор-1,3-диаза-2-фосфабицикло[3.3.0]октанов – ключевых субстратов для получения широкого ряда хиральных бициклических диамидофосфитов. Жесткость указанного бициклического фрагмента определяет конфигурацию sp^3 -гибридизованного трехвалентного атома фосфора, и второй возможный эпимер, как правило, не образуется. В процессе кросс-

Вход. № 5/14

16.04.2025

сочетания хиральный атом фосфора в активированном комплексе связан напрямую с атомом переходного металла, что обеспечивает высокую стереоиндукцию. Всё же, при постановке на 1,3-диаза-2-фосфабицикло[3.3.0]октановое ядро периферийных групп простого строения энантиоселективность реакций не всегда была высокой. В связи с этим поиск подходящих периферийных заместителей при указанном ядре **является актуальной задачей**. В диссертации И. Д. Фирсина решение этой задачи основано на использовании в качестве периферийных заместителей алифатических фрагментов с β -гидроксиамидными либо оксаламидными функциями. Следует отметить, что фосфорсодержащие индукторы хиральности с указанными фрагментами известны, однако среди них практически нет представителей диамидофосфитов, точно так же среди известных хиральных диамидофосфитов практически нет соединений с заместителями, несущими указанные функции.

Работа И. Д. Фирсина выполнена на стыке трех направлений: химия соединений фосфора, координационная химия и синтетическая органическая химия (ветви асимметрического синтеза и катализируемого переходного металлами кросс-сочетания). Таким образом, область исследования соответствует специальности 1.4.3 – органическая химия. Отметим, что наиболее интересные результаты достигаются на стыке наук и научных направлений.

Суть работы И. Д. Фирсина состоит в синтезе новых диамидофосфитов ряда 2-алкокси-1,3-диаза-2-фосфабицикло[3.3.0]октана, у которых алкокси-заместитель в положении 2 снабжен дополнительными β -гидроксиамидными либо оксаламидными структурными фрагментами, получении на их основе палладиевых комплексов, и их использовании в различных вариантах асимметрического аллильного кросс-сочетания с образованием C-C, C-N и C-S связей.

Научная новизна работы.

1. Получены новые хиральные лиганды – диамидофосфиты ряда 2-алкокси-1,3-диаза-2-фосфабицикло[3.3.0]октана, у которых периферийный алкокси-заместитель снабжен дополнительными β -гидроксиамидными либо оксаламидными структурными фрагментами. Периферийный заместитель может также содержать дополнительные хиральные центры.
2. Для отдельных представителей указанных лигандов получены, выделены и охарактеризованы палладиевые комплексы.
3. Указанные лиганды исследованы в модельных реакциях асимметрического аллильного кросс-сочетания с образованием C-C, C-N и C-S связей, достигнуты очень хорошие показатели энантиоселективности при полной конверсии субстратов, включая проблемные.
4. Лиганды испытаны также в асимметрическом гидрировании репрезентативного ряда прохиральных олефинов, также достигнуты хорошие показатели.

Практическая значимость. Полученные результаты выявили новые каталитические системы, позволяющие получать хиральные соединения с высокой энантиомерной чистотой. Некоторые из полученных продуктов являются

предшественниками практически полезных фармакологически активных веществ. Для асимметрического гидрирования использовали 1 мольн% катализатора, что неплохо с позиций технологии. Также большинство процессов проводилось при комнатной температуре, что немаловажно для промышленности.

Формальные признаки диссертации. Представленная диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3 – Органическая химия в области исследований: пп. (1) Синтез, выделение и очистка новых соединений; (3) Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; (7) Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; (9) Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами; (10) Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений. Отрасль наук: химические науки. Диссертация построена традиционно, состоит из введения, трех глав (обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части), выводов и списка использованных литературных источников. Рукопись изложена на 152 страницах компьютерного набора, глава «Обсуждение результатов» содержит 22 схемы, 16 таблиц и 13 рисунков. В главе «Экспериментальная часть» полностью охарактеризовано 42 новых соединения из ряда лигандов, их предшественников и их комплексов; для известных соединений идентификация проводилась методом ВЭЖХ на хиральных колонках. Список цитируемой литературы включает 228 наименований.

Содержание диссертационной работы. Во введении диссертантом обоснован выбор направления исследований, сформулированы цель и задачи, а также ключевые результаты диссертационной работы.

В первой главе, в соответствии с целью и задачами исследования, приведен анализ известных данных по гибридным молекулам, состоящих из диамидофосфитной и β -гидроксиамидной (либо оксаламидной) частей. Эти соединения использовались ранее в качестве лигандов в катализируемом палладием асимметрическом аллилировании. К ним относятся реакции типа Цудзи–Троста с участием прохиральных аллильных либо СН-кислотных компонент. В обзоре рассмотрены также интересные реакции циклизации с участием так называемых «триметиленметановых» реагентов, в основе которых также лежит формирование палладиевых π -аллильных комплексов. Кроме того, обзор включает примеры катализируемого никелем/иридием/рутением/родием гидрирования прохиральных олефинов с участием названных лигандов. Обзор литературы содержит 141 ссылку на первоисточники; рассмотренные в нем типы реакций были использованы автором для изучения каталитических свойств новых лигандов.

Вторая глава (обсуждение результатов) посвящена собственным результатам. Во-первых, описан синтез новых лигандов и их некоторых палладиевых комплексов, обсуждаются их спектральные характеристики и данные РСА. Во-вторых, обсуждаются результаты их применения в асимметрических реакциях аллильного алкилирования и гидрирования прохиральных субстратов. Круг модельных реакций, на которых изучались эти новые лиганды, достаточно широк. Хорошие показатели энантиоселективности достигнуты в реакциях C-C, C-N и C-S сочетания, причем в качестве электрофильной

компоненты был испытан и подлежащий десимметризации рацемический (циклогекс-2-ен-1-ил)(этил)карбонат. Серьёзным достижением является получение продуктов с четвертичным асимметрическим атомом углерода на основе прохиральных 2-оксоциклоалканкарбоксилатов и десимметризация бис(тозилкарбамата) мезо-циклопент-4-ен-1,3-диола. Гидрирование ряда прохиральных функциональных олефинов также дало продукты с полной конверсией и высокими значениями *ee*. Отмечено, что присутствие в периферийном заместителе β -гидроксиамидных либо оксаламидных структурных фрагментов, действительно, способствует улучшению результатов реакций, и проведено объяснение этому феномену. Принципиальным параметром для оценки подобных диссертаций является сумма строк таблиц испытаний, что отражает количество проведенных тестовых экспериментов – в данной работе это значение составило 347. Таким образом, высокие значения *ee* достигнуты обширным скринингом лигандов и условий реакций – при этом приведены и неудовлетворительные результаты.

В третьей главе (экспериментальная часть) приводятся результаты инструментального анализа, необходимые для идентификации полученных соединений и систем (ЯМР спектроскопия, рентгеноструктурные исследования, элементный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография на хиральных колонках), а также подробные методики экспериментов. Это позволяет утверждать, что все данные в работе достоверны и надежны.

Полученные результаты полно и подробно отражены в публикациях в реферируемых журналах. По материалам диссертации опубликовано 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук. Результаты неоднократно докладывались на научных конференциях

Замечания по диссертационной работе. По диссертации и автореферату принципиальных замечаний нет. Тем не менее, можно отметить следующие неточности и недостатки.

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 должные 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.

Вместе с тем, отмеченные замечания не умаляют достижений диссертанта и не снижают благоприятного впечатления от большой работы, выполненной на высоком экспериментальном уровне.

Результаты настоящей работы могут быть рекомендованы для использования в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (Москва), Институте элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (Москва), Институте нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева РАН (Москва), Институте катализа им. Г. К. Борескова СО РАН (Новосибирск), Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Химическом факультете МГУ им. М. В. Ломоносова, Российском химико-технологическом университете им. Д. И. Менделеева (Москва), Санкт-Петербургском государственном университете, Нижегородском университете им. Н. И. Лобачевского, Южно-Российском государственном политехническом университете им. М. И. Платова (Новочеркасск), Научно-исследовательском институте химии и технологии элементоорганических соединений (ГНИИХТЭОС, Москва) и др.

Диссертационная работа Фирсина И. Д. «Диамидофосфиты на основе β -гидроксиамидов и оксаламидов как индукторы хиральности в асимметрическом металлокомплексном катализе», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия, является законченным научно-квалификационным исследованием, которое по актуальности, объему экспериментального материала, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов соответствует требованиям, отраженных в пунктах 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), а также соответствует паспорту специальности

1.4.3 – Органическая химия. Фирсин Илья Дмитриевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Работа обсуждена на совместном научном colloquium Лаборатории тонкого органического синтеза им. И. Н. Назарова № 11, Лаборатории гетероциклических соединений им. А. Е. Чичибабина № 3 и Лаборатории органических и металл-органических азот-кислородных систем № 9 ИОХ РАН 17 марта 2025 г.

Заведующий лабораторией тонкого органического синтеза ИОХ РАН № 11,
чл.-корр. РАН, профессор

С. Г. Злотин

Ведущий научный сотрудник
лаборатории тонкого органического синтеза ИОХ РАН № 11,
доктор хим. наук

А. А. Васильев

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук
(ИОХ РАН)
119991 Москва, Ленинский пр. д. 47
Тел. + 7-499-1372944, e-mail: SECRETARY@ioc.ac.ru.

Подписи С. Г. Злотина и А. А. Васильева заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И. К. Коршевец

Москва, « 04 » апреля 2025 г.