

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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. Диссертация Фирсина И.Д. посвящена получению новой группы хиральных диамидофосфитов на основе β -гидроксикарбоксамидов и оксаламидов, изучению особенностей их комплексообразования и каталитической эффективности. Стоит отметить, что катализ относится к числу ведущих направлений развития современной органической химии. При получении энантиомерно избыточных соединений наиболее выигрышный подход реализуется в случае, когда энантиоселективный синтез протекает при участии индуктора хиральности, взятого в каталитическом количестве. Такое направление получило название асимметрического катализа. При этом именно асимметрический металлокомплексный катализ является одним из наиболее эффективных инструментов синтеза энантиочистых органических и элементоорганических соединений. Несмотря на то, что это направление в химии изучается с 70-х годов XX века, интерес академического сообщества к нему не угасает, а напротив, продолжает расти: за последние 20 лет Нобелевская премия по химии трижды присуждалась за исследования в области асимметрического катализа – в 2001, 2010 и 2021 гг. Лауреат Нобелевской премии Редзи Найори назвал использование асимметрического катализа ключевым направлением развития "зелёной химии". Энантиочистые (энантиообгащенные) интермедиаты (строительные блоки), являющиеся продуктами асимметрического катализа, находят применение при получении лекарственных препаратов, витаминов, химических средств защиты растений, душистых веществ, пищевых добавок, ферроэлектрических жидких кристаллов и хиральных полимеров. В этой связи диссертационная работа

Фирсина И.Д., посвященная получению новых диамидофосфитов на основе β -гидроксикарбоксамидов и оксаламидов, является, безусловно, актуальной.

Научная новизна работы.

- Получены неописанные ранее хиральные диамидофосфиты с β -гидроксиамидными и оксаламидными фрагментами.
- Исследованы особенности образования комплексов полученных лигандов: установлено, что монодентатные лиганды на основе β -гидроксиамидов формируют комплексы состава $[\text{Pd}(\text{allyl})(\text{L})_2]\text{BF}_4$, тогда как P^*,P^* -бидентатные лиганды на основе оксаламидов образуют биядерные мостиковые комплексы *транс*-геометрии состава $\text{Pd}_2\text{L}_2\text{Cl}_4$, а также катионные комплексы $[\text{Pd}(\text{allyl})(\text{L})]_2(\text{BF}_4)_2$ типа "голова к хвосту".
- Новые хиральные индукторы протестированы в реакциях Pd-катализируемого аллильного замещения с использованием модельных субстратов (*E*)-1,3-дифенилаллилэтилкарбоната и (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата, где достигнуты высокие значения энантиомерных избытков (до 98%). В реакциях алкилирования с участием циннамилацетата получено до 90% *ee*.
- Новые лиганды были использованы в Pd-катализируемых практически значимых реакциях: в алкилировании (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата 1-циклогексенилпирролидином (до 92% *ee*); в аминировании (*E*)-1,3-дифенилаллилацетата диэтиламинометилфосфонатом (до 96% *ee*); в аминировании циклогекс2-ен-1-илэтилкарбоната дибензиламином (до 97% *ee*); в десимметризации *N,N'*-дитозил-мезоциклопентен-4-диола-1,3-бискарбамата (до 83% *ee*).
- Хиральные индукторы также успешно протестированы в реакциях Rh-катализируемого гидрирования прохиральных метиловых эфиров ненасыщенных кислот, где было достигнуто >99% *ee*.

Практическая значимость. Синтезированные новые диамидофосфиты могут быть применены в процессах получения энантиочистых препаратов

медицинской химии и других биологически активных веществ: предшественника антиму斯卡ринового агента, применяемого для лечения гиперактивности мочевого пузыря, нерацемических α -аминофосфонатов, обладающих антибактериальными, противовирусными, противораковыми и нейроактивными свойствами, ингибиторов циклинзависимых киназ и гликопротеиновых процессов.

Формальные признаки диссертации. Представленная автором 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 научной специальности 1.4.3. Органическая химия в области исследований: (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.

Диссертация построена традиционно, состоит из введения, трех глав (обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части), заключения, а также списков сокращений и использованных литературных источников. Рукопись изложена на 152 страницах и содержит 44 рисунка, 60 схем, 16 таблиц, список использованных источников включает 228 ссылок.

Содержание диссертационной работы. Во введении автором обоснован выбор направления исследований, сформулированы его актуальность, цель и задачи, а также научная новизна, теоретическая и практическая значимость, личный вклад автора и положения, выносимые на защиту.

В первой главе (литературный обзор), в соответствии с целью и задачами исследования, приведен критический анализ литературных данных по синтезу и каталитическому применению известных диамидофосфитов, а также фосфорсодержащих лигандов с карбоксамидными фрагментами. Обзор литературы содержит 141 ссылку на первоисточники; рассмотренные в нем типы реакций были использованы автором для изучения каталитических свойств полученных в работе лигандов.

Вторая глава посвящена обсуждению результатов диссертационного исследования. Описан синтез новых лигандов, а также особенности их комплексообразования. Представлены результаты применения полученных индукторов хиральности в асимметрических реакциях аллильного алкилирования и гидрирования прохиральных субстратов. Круг каталитических реакций, в которых использовались новые лиганды, достаточно широк. Для всех стереоселекторов проведено тестирование в модельных каталитических реакциях, наиболее результативные диамидофосфиты использованы также в практически значимых процессах. Отмечено, что присутствие в структуре лигандов β -гидроксиамидных либо оксаламидных фрагментов способствует повышению результатов.

Помимо синтеза и изучения результативности каталитических систем, автором уделялось должное внимание строению, идентификации и степени химической и, в необходимых случаях, энантиомерной чистоты синтезированных соединений и продуктов каталитических реакций. С этой целью привлекались современные методики мультаядерного ЯМР (включая 2D ЯМР), РСА, ВЭЖХ на хиральных стационарных фазах и элементного анализа.

В третьей главе (экспериментальная часть) приводятся соответствующие результаты инструментального анализа, необходимые для идентификации полученных соединений, а также подробные препаративные и каталитические методики.

Полученный автором большой экспериментальный материал не вызывает сомнения, изложен последовательно, информативно иллюстрирован и в полной мере подтверждает сделанные в работе выводы.

Достоверность и значимость полученных результатов и выводов, представленных в диссертации, не вызывает сомнения. Диссертационная работа Фирсина И.Д. представляет собой целостное исследование, она написана хорошим научным языком и полностью соответствует критериям научно-квалификационной работы.

Результаты диссертационного исследования полно и подробно отражены в публикациях в рецензируемых журналах. По материалам диссертации опубликовано 6 научных статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Результаты диссертационного исследования неоднократно докладывались на всероссийских и международных конференциях высокого уровня.

Замечания по диссертационной работе.

- 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]BF₄, [Pd(allyl)(**L3c**)₂]BF₄ и [Pd(allyl)(**L3g**)₂]BF₄ можно привести симулированный спектр ³¹P{¹H} с экспериментальными значениями химических сдвигов и КССВ (²J(P,P) ≈ 82-90 Гц, Δν(P,P) ≈ 100-109 Гц).

6) Почему для изучения комплексообразования **L6a** в качестве предшественника был избран Pd(cod)Cl₂, а не [Pd(allyl)Cl]₂, хотя во всех каталитических тестах реакции проводились при использовании [Pd(allyl)Cl]₂ или [Pd₂(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).

Отмеченные замечания не являются, однако, существенными и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение. Диссертационная работа Фирсина Ильи Дмитриевича «Диамидофосфиты на основе β-гидроксиамидов и оксаламидов как индукторы хиральности в асимметрическом металлокомплексном катализе» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне, объему, практической значимости и достоверности результатов и выводов соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к

кандидатским диссертациям (п. 9-14 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Фирсин Илья Дмитриевич, заслуживает присвоения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Загидуллин Алмаз Анварович,
кандидат химических наук (специальность 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений), заведующий лабораторией элементоорганических соединений и полимеров, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Почтовый адрес: Россия, 420088, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

Веб-сайт организации: www.iopsc.ru

Тел: (843) 273-93-65

e-mail: almaz_zagidullin@mail.ru

Подпись:

Подпись Загидуллина А.А. заверяю:

Подпись <u>Загидуллин А.А.</u>
ЗАВЕРЯЮ
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ПРОТОКОЛА И ДЕЛОПРОИЗВОДСТВА <u>Литрова А.В.</u>
« 18 » апреля 20 25 г.
ОТДЕЛ ПРОТОКОЛА И ДЕЛОПРОИЗВОДСТВА