

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию на соискание ученой степени**  
**кандидата химических наук Зимарева Владислава Сергеевича**  
**на тему: «*P,S*-бидентатные диамидофосфиты и фосфорамидиты в**  
**асимметрическом металлокомплексном катализе»**  
**по специальности 1.4.3. – Органическая химия.**

Выбор темы диссертационной работы Зимарева В. С. представляется вполне обоснованным и актуальным, т.к. асимметрический металлокомплексный катализ является в настоящее время одним из наиболее эффективных и перспективных инструментов синтеза энантиочистых органических и элементоорганических соединений, востребованных в самых разных областях – от медицинской химии до хиральных материалов. Прогресс в этой области связан прежде всего с созданием доступных и эффективных лигандов-стереоиндукторов. Среди тысяч известных хиральных лигандов лишь некоторые, часто называемые привилегированными, выделяются своей универсальностью и высокой эффективностью. Большинство из них относятся к бидентатному гомодонорному типу и, как правило, обладают  $C_2$ -симметрией. Между тем, в последние десятилетия все большую популярность приобретают  $C_1$ -симметричные бидентатные гетеродонорные лиганды, содержащие два разных гетероатома. Различия в донорной способности и в стерическом окружении этих центров в сочетании с возможностью регулировать электронные и пространственные параметры каждого из центров независимо создают условия для эффективного стереоконтроля. Среди гетеродонорных лигандов наиболее изученными являются *P,N*-бидентатные; достаточно вспомнить лиганды А. Пфальца. Хиральные *P,S*-бидентатные лиганды изучены в гораздо меньшей степени; подавляющее большинство из них имеют фосфорный центр фосфиновой или фосфитной природы. Можно с

уверенностью утверждать, что работа Зимарева В. С. не просто внесла существенный вклад в раскрытие потенциала *P,S*-бидентатных лигандов диамидофосфитного и фосфорамидитного типов, но и относится к числу пионерских.

Диссертационная работа Зимарева В. С. построена по классической схеме и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, а также списка литературы, включающего 226 источников.

Литературный обзор посвящен применению хиральных *P,S*-бидентатных лигандов в асимметрических превращениях, катализируемых комплексами переходных металлов, и достаточно полно отражает современное состояние дел в этой области. Очень подробно рассмотрены реакции аллильного замещения и гидрирования, к которым автор обращался в своем экспериментальном исследовании. Материал сгруппирован по типам хиральности конкретных лигандов и позволяет проследить связь между архитектурой стереоиндуктора и каталитическим результатом.

Обсуждение результатов состоит из трех глав, каждая из которых посвящена отдельной проблеме. В первой части работы (глава 3.1) усилия автора были направлены на синтез, изучение координационного поведения и каталитическое тестирование хиральных лигандов диамидофосфит-тиоэфирного типа. В основу синтетического подхода к этим новым соединениям была положена традиционная сравнительно простая двустадийная схема получения диамидофосфитов, основанная на взаимодействии 1,2-диамина с  $PCl_3$  и последующей конденсации образующегося хлордиамида со спиртом с той лишь модификацией, что использованные спирт или диамин содержали дополнительный тиоэфирный фрагмент. В результате была получена большая серия новых *P,S*-бидентатных лигандов, различающихся природой хирального диамидофосфитного фрагмента, заместителем у атома серы, длиной линкера

между донорными атомами и наличием или отсутствием в молекуле дополнительных асимметрических центров. Здесь следует отметить, что циклизация оптически чистых  $C_1$ -симметричных 1,2-диаминов с  $PCl_3$  далеко не всегда протекает стереоспецифично, что ведет к образованию смеси эпимеров по формирующемуся фосфорному стереоцентру. Автору удалось справиться с этой проблемой, оптимизировав условия синтеза. В результате все соединения, как и требовалось, были получены в виде индивидуальных стереоизомеров. К сожалению, несмотря на многообразие полученных структур, ни один из лигандов диамидофосфит-тиоэфирного типа не показал высокого (по современным меркам) результата в Pd-катализируемом аллильном алкилировании *rac*-(*E*)-1,3-дифенилаллилацетата диметилмалонатом – модельной реакции, традиционно используемой для тестирования новых стереоиндуктов. Энантиомерный избыток продукта не превышал 94%. Более того, оптический выход часто зависел от использованного мольного отношения L/Pd. На мой взгляд, автор справедливо связал подобную «неустойчивость» поведения диамидофосфит-тиоэфиров в катализе с их координационной способностью, экспериментально подтвердив, что они могут стабилизировать аллильные комплексы палладия(II), содержащие как один, так и два лиганда на металл, играя роль как *P,S*-бидентатных (хелатирующих или даже мостиковых), так и *P*-монодентатных.

Очевидным решением проблемы должен был стать дизайн *P,S*-бидентатных лигандов с более сбалансированными электронными характеристиками донорных центров. В частности, образованию устойчивого хелатного цикла могло бы способствовать снижение донорной способности атома фосфора. В этом контексте вполне логичным представляется переключение интереса автора к лигандам фосфорамидит-тиоэфирного типа, которым посвящена глава 3.2. В этой главе описан синтез ряда новых оптически чистых соединений, структура которых достаточно проста и включает

традиционный для химии хиральных стереоиндукторов фосфорамидитный фрагмент на основе ( $R_a$ )-BIPHEN H2, ( $R_a$ )-BINOL или ( $R,R$ )-TADDOL и 2-(метилтио)этильный экзоциклический заместитель. В модельной реакции аллильного алкилирования лиганд **L12** на основе ( $R,R$ )-TADDOL обеспечил 98% *ee*.

Известно, что TADDOL относится к числу так называемых привилегированных структур в области асимметрического катализа; лиганды фосфорамидитного, фосфитного и фосфонитного типа на его основе хорошо известны. Возникает вопрос, так ли важны для стереодифференцирующей способности лиганда **L12** фосфорамидитная природа хирального фрагмента и наличие дополнительного тиоэфирного донорного центра? К чести автора, он убедительно ответил на этот вопрос, синтезировав серию структурно сопоставимых лигандов: *P*-монодентатного и  $C_2$ -симметричного *P,P*-бидентатного фосфорамидитов, *P,N*-бидентатного фосфорамидит-амин (с более сильным в сравнении с серой азотным донорным центром) и *P,S*-бидентатного фосфит-тиоэфира (с более слабым донорным центром фосфитного типа). Все они как по активности, так и по селективности уступали **L12**. Кроме того, устойчивость хелатного цикла в катионном комплексе  $[Pd(\eta^3-C_3H_5)L12]^+$  была подтверждена методами ядерного магнитного резонанса.

Тема синтеза и каталитического применения *P,S*-бидентатных лигандов на основе TADDOL развита в главе 3.3. Прежде всего автор синтезировал большую библиотеку родственных стереоиндукторов фосфорамидит-тиоэфирного типа на базе ( $R,R$ )- или ( $S,S$ )-TADDOL и их аналогов. Варьировались также заместители у атомов азота и/или серы и длина *N,S*-линкера. Из хиральных амин-тиоэфиров удалось получить соединения, содержащие дополнительный стереогенный центр на атоме углерода рядом с азотом. Новые лиганды были протестированы в серии реакций Pd-катализируемого аллильного замещения (раздел 3.3.1), где показали достаточно

высокие результаты, сопоставимые с лучшими литературными данными. Важно отметить, что модульное строение новых стереоиндукторов позволило не только проследить влияние структурных параметров, контролирующих каталитическую активность и энантиоселективность, но и подобрать наиболее эффективный лиганд для каждого из изученных превращений. Что касается последних, то следует специально отметить реакцию С-алкилирования 2,5-диметилпиррола (частный случай процесса, открывающего доступ к хиральным 1-пирролинам и пирролидинам), где продукт асимметрической деароматизации был получен с 89% *ee* [лучшие литературные данные: 89% *ee* при загрузке катализатора в 4 раза больше, лиганд (*S*)-DTBM-segphos]. Другой интересный пример – аллильное аминирование *rac*-2-(диэтоксифосфорил)-1-фенилаллилацетата анилином, где удалось добиться полной хемо- и региоспецифичности процесса и получить целевой β-аминофосфонат с 92% *ee* [лучшие литературные данные: 98% *ee* при региоселективности 98%, SKP-лиганд].

Универсальность предложенных *P,S*-бидентатных лигандов на основе TADDOL была продемонстрирована на примере асимметрического Rh-катализируемого гидрирования прохиральных (1-арилвинил)фосфонатов. В результате тщательной оптимизации условий реакции удалось подобрать каталитическую систему, обеспечивающую до 99% *ee* в указанном превращении. Вновь, как и палладиевом катализе, подтверждено принципиальное значение именно фосфорамидитной природы хирального фрагмента на основе TADDOL и наличия дополнительного тиоэфирного донорного центра. Надо отметить, что пионерские работы по асимметрическому гидрированию (1-арилвинил)фосфоновых кислот и их эфиров были выполнены в лаборатории Элементоорганических соединений Химического факультета МГУ. Рецензируемая диссертационная работа безусловно является достойным продолжением этого направления исследований. Действительно, предложенная

каталитическая система позволяет работать в мягких условиях (комнатная температура, давление водорода 10 атм.), отличается коротким временем превращения (обычно 3 ч) при загрузке катализатора всего 0.5 мол% и обеспечивает толерантность к многим функциональным группам; в работе использовано 18 прохиральных субстратов, многие из которых синтезированы впервые.

Работа Зимарева В.С. выполнена на высоком экспериментальном уровне, тщательно оформлена, изложена четко и аргументировано. Экспериментальная часть диссертации соответствует всем общепринятым стандартам для синтетических работ подобного рода. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку они подтверждены данными всего арсенала современных физико-химических методов. Специально хочется отметить квалифицированное использование метода ЯМР, особенно при установлении строения комплексных соединений, и очень уместное привлечение данных рентгеноструктурного анализа. Полученные результаты обсуждаются с привлечением литературных данных, что свидетельствует о высокой научной квалификации диссертанта.

Материал диссертационного исследования отражен в автореферате, а также в семи научных статьях, среди которых две опубликованы в высокорейтинговых журналах (*Organometallics* и *Organic and Biomolecular Chemistry*). Содержание автореферата и публикаций отражает основные положения диссертации. Результаты работы были также представлены на российских и международных конференциях. Полученные Зимаревым В. С. результаты могут быть с успехом использованы в ИОХ РАН им. Н. Д. Зелинского, ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова, ИНХС им. А. В. Топчиева, ИТХТ имени М. В. Ломоносова РГУ-МИРЭА, ИНК УФИЦ РАН, ИОФХ им. А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, НИОХ им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, а также других научных коллективах.

В работе отсутствуют серьезные недостатки, но у оппонента возникли следующие замечания, носящие скорее рекомендательный характер:

1. В главе 3.2 сообщается, что в Pd-катализируемом аллильном алкилировании *rac*-(*E*)-1,3-дифенилаллилацетата диметилмалонатом при использовании фосфорамидит-тиоэфирных лигандов на основе (*R<sub>a</sub>*)-BINOL или его аналога, содержащего 1-адамантильные заместители в положениях 6 и 6', увеличение мольного отношения L/Pd с 1 до 2 ведет к обращению абсолютной конфигурации доминирующего энантиомера продукта реакции с *R* на *S*. Автор объясняет это явление возможностью участия в каталитическом цикле на стадии стереодифференциации разных по структуре ключевых интермедиатов – диастереомеров катионного комплекса  $[(\eta^3\text{-}1,3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)\text{PdL}]^+$  с *P,S*-хелатированным лигандом или катионного комплекса  $[(\eta^3\text{-}1,3\text{-Ph}_2\text{C}_3\text{H}_3)\text{PdL}_2]^+$  с двумя *P*-монодентатно связанными лигандами. Объяснение представляется вполне разумным. Жаль, что оно не было подтверждено экспериментально, т.е. синтезом подобных комплексных соединений.

2. Неоправданным представляется использование большого избытка нуклеофила в реакции Pd-катализируемого аллильного аминирования *rac*-(*E*)-1,3-дифенилаллилацетата пирролидином (раздел 3.3.1). Не следует забывать, что пирролидин также может играть роль лиганда.

3. В разделе 3.3.1 приведены результаты применения *P,S*-бидентатных лигандов на основе TADDOL в серии Pd-катализируемых превращений. К сожалению, в тексте диссертации не приведены литературные данные, которые позволили бы быстро сравнить эффективность новых стереиндукторов с ранее описанными. Читатель вынужден самостоятельно обращаться к оригинальным публикациям, на которые даны лишь ссылки.

4. В разделе 3.3.2 сообщается о неудачной попытке автора распространить каталитическую систему, подобранную для гидрирования диизопропиловых эфиров (1-арилвинил)фосфоновых кислот, на более широкий круг субстратов.

Возможно, результаты асимметрического гидрирования эфиров (*E*)-(1-фенилпроп-1-ен-1-ил)фосфоной и (3-фенилпроп-1-ен-2-ил)фосфоновой кислот можно было улучшить, использовав другой лиганд из серии имеющихся фосфорамидит-тиоэфиров на основе TADDOL и/или повторно проведя оптимизацию условий реакции.

Указанные замечания, однако, не принципиальны и не затрагивают основных положений и выводов диссертации. Диссертационная работа Зимарева В. С. является законченным научным исследованием. По актуальности, новизне, объему, научной и практической ценности представленного исследования и полученных результатов диссертационная работа Зимарева В. С. отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М. В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует *паспорту* специальности 1.4.3. – «Органическая химия» (по химическим наукам), а именно *пунктам 1 – Выделение и очистка новых соединений, 7 – Выявление закономерности «структура – свойство», 10 – Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.* Диссертация также соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М. В. Ломоносова», утвержденном приказом ректора от 19.01.2023 с изменениями, внесенными приказом от 20.12.2023, а также оформлена согласно требованиям «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова».

Таким образом, соискатель Зимарев Владислав Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».



Официальный оппонент:

Доктор химических наук,

Заведующий лабораторией № 126 Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН)

Осипов Сергей Николаевич

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук»

Подпись заведующего лабораторией № 126 ФГБУН ИНЭОС РАН Осипова С. Н.  
заверяю,

Ученый секретарь ИНЭОС РАН,

Кандидат химических наук, Гулакова Е. Н.