

Председателю совета по защите диссертаций на  
соискание ученой степени кандидата наук, доктора  
наук Д 002.222.01 на базе Федерального  
государственного бюджетного учреждения науки  
Института органической химии им. Н.Д.  
Зелинского Российской академии наук  
академику РАН М.П. Егорову

Я, Моисеев Сергей Константинович, д.х.н., доцент, согласен быть  
официальным оппонентом диссертационной работы Гаврилова Владислава  
Константиновича “Фосфино-диамидофосфитные и бисдиамидофосфитные  
лиганды в катализируемых палладием асимметрических реакциях”,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальности 02.00.03 – Органическая химия в диссертационный совет Д  
002.222.01 при ФГБУН Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского  
РАН.

Д.х.н., доцент, ведущий научный сотрудник  
лаборатории Тонкого органического синтеза  
ИНЭОС им. А.Н. Несмeyанова РАН

С.К. Моисеев

Подпись С.К. Моисеева заверяю  
ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.

Е.Н. Гулакова



## **Сведения об официальном оппоненте**

- 1. Ф.И.О. оппонента:** Моисеев Сергей Константинович
- 2. Ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация:** доктор химических наук, 02.00.03 – Органическая химия 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений.
- 3. Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет:**
  1. O. A. Kizas, S. K. Moiseev, I. S. Chaschin, I. A. Godovikov, F. M. Dolgushin, A. Yu. Nikolaev, L. N. Nikitin, A. R. Khokhlov / Phosphonium salts derived from  $\alpha$ -ferrocenylvinyl cation in situ generated in sc-CO<sub>2</sub> from ethynylferrocene by Nafion film // *J. Supercrit. Fluids.* – 2018. – V. 131. – P. 117-123.
  2. E. V. Shevaldina, A. D. Shagina, V. N. Kalinin, A. B. Ponomaryov, A. F. Smol'yakov, S. K. Moiseev / Ferrocenylalkyl carbonates: Reagents for ferrocenylalkylation reactions under mild neutral conditions // *J. Organomet. Chem.* – 2017. – V. 836. – P. 1-7.
  3. E. V. Oleshkevich, E. G. Rys, V. V. Bashilov, P. V. Petrovskii, V. A. Ol'shevskaya, S. K. Moiseev, A. B. Ponomaryov, V. N. Kalinin / Synthesis and <sup>31</sup>P NMR study of chromium, molybdenum, and palladium complexes with 9-substituted 1,2-bis(diphenylphosphanyl)-o-carboranes // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2017. – V. 87. – P. 2589-2595.
  4. А. Б. Колдобский, О. С. Шилова, О. И. Артюшин, С. К. Моисеев / Синтез гексафторпроп-2-ил-4-бром-2-оксобут-3-иноата и его [2+2]-циклоприсоединение к алканам // *Известия АН. Сер. хим.* – 2017. – № 12. – С. 2345-2347.
  5. Е. В. Олешкевич, Е. Г. Рыс, В. В. Башилов, П. В. Петровский, В. А. Ольшевская, С. К. Моисеев, А. Б. Пономарев, В. Н. Калинин / Синтез и ЯМР <sup>31</sup>P исследование комплексов Cr, Mo и Pd с 9-замещенными 1,2-бис(дифенилfosфанил)-ортого-карборанами // *Журн. общ. химии.* – 2017. – Т. 87. – С. 1849-1855.

6. I. V. Sandulenko, E. S. Kovaleva, A. S. Peregudov, V. N. Kalinin, S. K. Moiseev / 21,21,21-Trifluorothevinone: the straightest way to fluorinated the vinols and orvinols // *ChemistrySelect.* – 2016. – V. 1. – P. 1004-1005.
7. I. V. Sandulenko, D. V. Semenova, M. V. Zelentsova, S. K. Moiseev, A. B. Koldobskii, A. S. Peregudov, I. S. Bushmarinov, V. N. Kalinin / Reactions of the baine derivatives with trifluoroacetyl acetylenes: [4+2]-addition solely // *J. Fluorine Chem.* – 2016. – V. 189. – P. 7-12.
8. D. B. Eremin, V. I. Kadentsev, I. V. Sandulenko, S. K. Moiseev / Tandem high-resolution electrospray ionization mass spectrometry of fluorinated the vinols and 18,19-dihydrothevinols // *J. Analyt. Chem.* – 2015. – V. 70. – P. 1561-1568.
9. Д. Б. Еремин, В. И. Каденцев, И. В. Сандуленко, С. К. Моисеев / Тандемная масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией электрораспылением фторированных тевинолов и 18,19-дигидротевинолов // *Масс-спектрометрия.* – 2014. – Т. 11. – С. 163-168.

**4. Полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

**5. Занимаемая должность:** ведущий научный сотрудник лаборатории Тонкого органического синтеза ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН.

Д.х.н., доцент, ведущий научный сотрудник  
лаборатории Тонкого органического синтеза  
ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН

С.К. Моисеев

Подпись С.К. Моисеева заверяю:

ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.

Е.Н. Гулакова



## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу

**Гаврилова Владислава Константиновича**

**“Фосфино-диамидофосфитные и бисдиамидофосфитные лиганды в катализируемых палладием асимметрических реакциях”,**

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – **Органическая химия**

**Актуальность темы диссертации.** Асимметрический синтез в настоящее время является одним из важнейших направлений развития синтетической органической химии, что связано с особым значением оптически активных соединений для ряда практически важных областей, в первую очередь, для разработки новых лекарственных средств. Кроме того, быстро растет потребность в энантиомерно чистых соединениях для нужд сельского и лесного хозяйства – в связи с необходимостью получения новых высокоактивных инсектицидов, гербицидов, фунгицидов и других веществ избирательного действия. Наиболее эффективный путь к получению оптически активных соединений, в том числе, с высокой степенью оптической чистоты, лежит через использование асимметрического катализа, позволяющего получать много молекул оптически активного соединения в расчете на одну молекулу хирального индуктора. Одним из важнейших направлений асимметрического катализа является металлокомплексный катализ – катализ металлами или ионами металлов, координированными с хиральными лигандами.

Диссертационное исследование В.К.Гаврилова посвящено получению новых новых типов хиральных индукторов фосфино-диамидофосфитной и бисдиамидофосфитной природы для Pd-катализируемых энантиоселективных реакций и оценке их потенциала с точки зрения использования в асимметрическом катализе. Несмотря на то, что к настоящему моменту известны тысячи хиральных фосфорсодержащих лигандов, поиск новых типов эффективных асимметрических индукторов на основе фосфорорганических соединений, безусловно, остается актуальной научной и практической задачей, поскольку новые типы хиральных лигандов могут найти свою нишу в области практического применения в промышленных синтетических процессах. Это связано с узкой субстратной специфичностью, проявляемой большинством известных лигандов, немногочисленностью и высокой стоимостью достаточно универсальных индукторов хиральности, а также с необходимостью получения новых фундаментальных знаний в области зависимости эффективности процесса переноса хиральности в асимметрическом катализе от строения лигандов и образуемых ими типов металлокомплексов. В этой связи представленное автором диссертационное исследование является, безусловно, актуальным.

**Содержание диссертационной работы.** Диссертация В.К.Гаврилова имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 164 страницах печатного текста и содержит 42 рисунка, 42 схемы, 32 таблицы, 226 библиографических ссылок.

Во *введении* автором обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель работы и положения, выносимые на защиту, а также приведены иные необходимые формальные данные.

В *литературном обзоре* проведен критический анализ опубликованных относительно немногочисленных литературных данных, касающихся использования в асимметрическом катализе бидентатных лигандов фосфино-диамидофосфитного и бисдиамилофосфитного типа на основе 1,4-диолов и диамидов изофталевой и 3-гидроксибензойной кислот.

В *обсуждении результатов* рассмотрены синтез, особенности комплексообразования и применение в асимметрическом палладиевом катализе неизвестных ранее  $P^*$ -хиральных лигандов, содержащих 1,3,2-диазафолидиновые циклы. Это составляет основную научную идею работы В.К.Гаврилова и полученные её автором на этих объектах экспериментальные данные составляют его фундаментальный вклад в область современного гомогенного асимметрического катализа, что определяет **практическую значимость** данного исследования.

Эффективность полученных лигандов в качестве асимметрических индукторов исследовалась автором на стандартных модельных Pd-катализируемых реакциях асимметрического алильного аминирования, сульфонилирования, алкилирования (*E*)-1,3-дифенилаллиацетата и десимметризации бискарбамата *N,N'*-дитозил-*мезо*-цикlopентен-4-диола-1,3. При этом автором исследовалось влияние растворителя, соотношения L/Pd, природы основания и других параметров на конверсию субстратов и энантиоселективность процессов.

В частности, В.К.Гавриловым была синтезирована серия бидентатных фосфино-диамилофосфитных и бисдиамилофосфитных хиральных лигандов на основе (5*S*)-3-фенил-2-хлоро-1,3-диаза-2-фосфобицикло[3.3.0]октана (**P1**). Большое внимание автором удалено анализу абсолютной конфигурации при атоме  $P^*$  в этих лигандах с помощью  $^{31}P$  ЯМР. Кроме того, где это оказывалось возможным, доказательство строения лигандов и комплексов на их основе проводилось рентгеновскими методами (РСА, порошковый PCA). Вообще, доказательству строения полученных в работе соединений В.К.Гаврилов уделяет очень большое внимание. Достаточно упомянуть тщательно выполненное *полное* отнесение сигналов в спектрах ЯМР.

В целом ряде случаев полученные автором работы новые хиральные лиганды показали себя очень хорошими асимметрическими индукторами.

Так, синтезированные бисдиамилофосфитные лиганды **L(S,S)-3**, **L(R,R)-3** и **L4** на основе 1,4-диолов в модельной реакции алильного алкилирования (*E*)-1,3-дифенилаллиацетата обеспечили отличную энантиоселективность процесса (до 98%, 97% и 96% *ee*, соответственно (таблица 9). В реакции алильного аминирования этого же субстрата пирролидином результаты оказались чуть хуже.

Группа неизвестных ранее бисдиамилофосфитных хиральных лигандов **L7a-c** и **L8** на основе диамидов щавелевой кислоты была получена из реагента **P1** и оксалиламидов на базе 1,2-аминоспиртов **6a-c** и **7**. Лицанд **L7a** показал очень неплохие результаты на модельной реакции Pd-катализируемого алильного алкилирования (*E*)-1,3-дифенилаллиацетата диметилмалонатом (до 97% *ee* при полной конверсии исходного субстрата). На основе оксалиламидов были также получены бисдиамилофосфитные лиганды **L9** и **L10** с иным характером диамилофосфитных фрагментов, хотя, как выяснилось из дальнейших экспериментов, они оказались менее эффективными стереоселекторами, чем лицанды **L7a-c** и **L8**.

Лиганды L11 и L12, содержащие диамидофосфитные фрагменты, разделенные диольными мостиками в реакциях аллильного алкилирования, аминирования и сульфонилирования (E)-1,3-дифенилаллилацетата показали себя неплохими асимметрическими индукторами, но в реакции сульфонилирования они обеспечивают недостаточно высокую конверсию субстрата.

Как правило, наилучшими растворителями в изученных реакциях являются хлористый метилен или ТГФ.

Были также синтезированы хиральные бисдиамилофосфитные лиганды L5 и L6 на основе диамидов изофтальевой и 3-гидроксибензойной кислот.

В.К.Гавриловым был получен также ряд комплексов на основе синтезированных хиральных лигандов и исследовано их строение как в твердом состоянии, так и в растворе (для чего широко использовались различные методики ЯМР). Было выявлено, что P,P\*-бидентатные фосфино-диамилофосфиты образуют хелатные комплексы с *цикло*-расположением атомов фосфора в координационной сфере Pd(II). Вместе с тем, P\*,P\*-бидентатные бисдиамилофосфитные производные 1,4-диолов и диамидов щавелевой кислоты, выступая в качестве мостиковых лигандов, способны к формированию биядерных комплексов Pd(II), имеющих *транс*-расположение фосфорных центров.

**Экспериментальная часть** диссертационной работы полностью соответствует современному уровню развития органической химии и адекватно отражает существование проделанной автором работы. Полученные соединения подробно охарактеризованы с привлечением мультиядерного ЯМР (включая 2D эксперименты), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии методами электронного удара (ЭУ) и лазерной десорбции (MALDI TOF/TOF), PCA и порошкового PCA, энантиомерной ВЭЖХ, поляриметрии и элементного анализа.

**Научная новизна работы.** К наиболее значимым и интересным новым научным результатам, полученным автором, следует отнести:

- получение новых групп хиральных лигандов фосфитного типа, имеющих в своем составе 1,3,2-диазафолидиновые циклы и стереогенные атомы фосфора (диамилофосфитных производных гидроксифосфинов, бисдиамилофосфитных производных 1,4-диолов и диамидов карбоновых кислот);
- установление *цикло*-хелатирующей способности P,P\*-бидентатных фосфино-диамилофосфитов по отношению к Pd(II) и мостиковой функции P\*,P\*-бидентатных бисдиамилофосфитов на базе 1,4-диолов и диамидов щавелевой кислоты;
- достижение отличной энантиоселективности в ряде органических реакций, катализируемых комплексами палладия с новыми лигандами: до 98% ee в аллильном алкилировании (E)-1,3-дифенилаллилацетата диметилмалонатом, до 96% ee в его аминировании нетривиальным N-нуклеофилом диэтил(аминометил)fosфонатом; до 97% ee в аминировании (циклогекс-2-ен-1-ил)этокарбоната дibenзиламином;
- развитие исключительно редкого для палладиевого катализа комбинаторного (смешаннолигандного) подхода (есть только две независимых публикаций), заключающегося в совместном использовании P-монодентатных лигандов различного строения (на примере комбинации P\*-монодентатных диамилофосфитов и трифенилфосфина).

Диссертация и автореферат написаны хорошим и грамотным научным языком, содержат мало опечаток и оформлены в соответствии с правилами ВАК. В частности, в качестве полезного приема следует отметить представленные в автореферате

обобщающие таблицы, содержащие сведения о максимальных значениях энантиоселективности, достигнутых в Pd-катализируемых превращениях с участием различных лигандных групп. Это позволило рассмотреть в едином контексте представленные в работе катализитические данные.

Достоверность и новизна полученных результатов, а также обоснованность сформулированных автором выводов не вызывают сомнений. Работа Гаврилова В.К. представляет собой целостное научное исследование, которое содержит решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Необходимо отметить высокую степень опубликования результатов исследования – по теме диссертации имеется 8 статей в российских и зарубежных научных журналах, индексируемых в признанных международных системах цитирования. Работа также прошла обстоятельную апробацию – ее результаты были доложены на значимых российских и международных научных конференциях, при этом опубликовано 8 тезисов докладов. Опубликованные статьи и представление полученных результатов на научных конференциях в полной мере раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

**Замечания по диссертационной работе.** К работе В.К.Гаврилова имеется несколько замечаний, не имеющих принципиального характера и не затрагивающих суть проведенного автором исследования и сделанных на его основе выводов.

1) Непонятно, что подразумевается под обозначениями *син-* и *анти-* для изомеров соединения *(S,S)-Pr1da* и *(S,S)-Pr1ds* (Схема 2.4, с. 53)

2) В разделе «Обсуждение результатов» автор довольно подробно рассматривает результаты экспериментов, полученных при использовании комбинированных катализитических систем, состоящих из хирального лиганда и ахирального лиганда  $\text{PPh}_3$ , например, системы *L1e/PPh<sub>3</sub>* и *L1f/PPh<sub>3</sub>* (Таблицы 3, 5). Однако в тексте диссертации нигде не обсуждается вопрос о *цели* использования таких комбинированных катализитических систем.

3) На стр. 67, 83 и др. автором используется не вполне удачное словосочетание «в твердом теле»; более приемлемым в данных случаях, на наш взгляд, было бы использование терминов «в кристаллическом состоянии» или «в твердом состоянии».

4) В таблицах, приведенных в разделе «Обсуждение результатов», не указано время реакций, хотя в экспериментальной части эти данные приводятся. Однако нигде не обсуждается, почему выбрана именно такая продолжительность экспериментов или же они велись до полной конверсии исходного субстрата, либо до установления неизменного соотношения субстрат/продукт.

5) На схеме 2.15 диссертации (схема 13 автореферата) имеется опечатка в изображении молекулярной формулы лиганда **L9**.

**Заключение.** Диссертационная работа Гаврилова Владислава Константиновича по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне, объему и практической значимости результатов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней”, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор – Гаврилов Владислав Константинович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории Тонкого органического синтеза  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Институт элементоорганических соединений  
им. А. Н. Несмeyновa Российской академии наук,  
доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия),  
доцент

## **МОИСЕЕВ Сергей Константинович**

17 мая 2018 г.

Адрес организации:  
119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28

Телефон: 8 (499) 135-93-14  
E-mail: skm@ineos.ac.ru

Собственноручную подпись МОИСЕЕВА Сергея Константиновича удостоверяю.

Ученый секретарь  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Институт элементоорганических соединений  
им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук,  
кандидат химических наук

Е. Н. Гулакова