

В диссертационный совет 24.1.092.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук, доктора химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Ларионов Владимир Анатольевич, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий Лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Патиль Екатерины Дмитриевны на тему: «Количественный анализ и механистическое исследование процессов R-NHC-сочетания в палладиевых каталитических системах» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия и предоставить отзыв в диссертационный совет в установленном порядке.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие на обработку моих персональных данных в целях включения в аттестационное дело для защиты диссертации соискателя. Согласие распространяется на следующие персональные данные: фамилия, имя, отчество; ученая степень; ученое звание; шифр специальности, по которой защищена диссертация; место основной работы; должность; контактный телефон, e-mail; научные публикации.

Также подтверждаю, что даю согласие на размещение полного текста отзыва на диссертацию и сведений об официальном оппоненте на сайте (портале) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/events/novosti-dissertacziornyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте.

Д.х.н., в.н.с., зав. лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова (ИНЭОС РАН)



В.А. Ларионов

Подпись д.х.н. В.А. Ларионова заверяю
к.х.н., Ученый секретарь ИНЭОС РАН



Е.Н. Гулакова

13 октября 2025 г.

Сведения об официальном оппоненте
по диссертации Патиль Екатерины Дмитриевны
«Количественный анализ и механизистическое исследование процессов R-NHC-
сочетания в палладиевых каталитических системах» по специальности
1.4.4. Физическая химия
на соискание ученой степени кандидата химических наук

Фамилия, имя, отчество	Ларионов Владимир Анатольевич
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук (1.4.3. Органическая химия)
Ученое звание	Без ученого звания
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИНЭОС РАН
Занимаемая должность	ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений
Почтовый индекс, адрес организации	119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1
Веб-сайт	http://ineos.ac.ru/
Телефон	+7 499 135 50 47
Адрес электронной почты	larionov@ineos.ac.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	1. Khromova O.V., Emelyanov M.A., Stoletova N.V., Bodunova E.E., Prima D.O., Smol'yakov A.F., Eremenko I.L., Maleev V.I., Larionov V.A. Post-Modification of Octahedral Chiral-at-Metal Cobalt(III) Complexes by Suzuki–Miyaura Cross-Coupling and Evaluation of Their Catalytic Activity // Organometallics. – 2023. – Т. 42, № 18. – С. 2505–2513.

2. Gugkaeva Z.T., Mardiyan Z.Z., Smol'yakov A.F., Poghosyan A.S., Saghyan A.S., Maleev V.I., **Larionov V.A.** Sequential Heck Cross-Coupling and Hydrothiolation Reactions Taking Place in the Ligand Sphere of a Chiral Dehydroalanine Ni(II) Complex: Asymmetric Route to β -Aryl Substituted Cysteines // *Organic Letters*. – 2022. – T. 24, № 33. – C. 6230–6235.

3. Gugkaeva Z.T., Stukalova M.P., Smol'yakov A.F., Tsalojev A.T., Maleev V.I., **Larionov V.A.** Asymmetric Metal-Templated Approach to Amino Acids with a CF₃-Containing 3,2'-Pyrrolidinyl Spirooxindole Core via a Michael/Mannich [3+2]-Cycloaddition Reaction // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2024. – T. 366, №. 5. – C. 1205–1211.

4. Gugkaeva Z.T., Panova M.V., Smol'yakov A.F., Medvedev M.G., Tsalojev A.T., Godovikov I.A., Maleev V.I., **Larionov V.A.** Asymmetric Metal-Templated Route to Amino Acids with 3-Spiropyrrolidine Oxindole Core via a 1,3-Dipolar Addition of Azomethine Ylides to a Chiral Dehydroalanine Ni(II) Complex // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2022. – T. 364, № 14. – C. 2395–2402.

5. Gugkaeva Z.T., Stukalova M.P., Savelyeva T.F., Tsalojev A.T., Smolyakov A.F., **Larionov V.A.**, Maleev V.I. Chiral Ni(II) Dehydroalanine Complex in the Michael 1,4-Addition Reaction with Tryptanthrin CF₃-Derivative // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2024. – T. 94, № 12. – C. 3234–3240.

6. Arsenov M.A., Stoletova N.V., Smol'yakov A.F., Savel'yeva T.F., Maleev V.I., Loginov D. A., **Larionov V.A.** A Synthetic Route to Artificial Chiral α -Amino Acids Featuring a 3,4-Dihydroisoquinolone Core Through a Rh(III)-catalyzed Functionalization

	of Allyl Groups in Chiral Ni(II) Complexes // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2023. – T. 21, № 46. – С. 9143–9149. 7. Zilberg R.A., Teres J.B., Vakulin I.V., Bulysheva E.O., Mukhametdinov G.R., Sycheva M.A., Volkova A.A., Titov A.A., Maleev V.I., Larionov V.A. Voltammetric Sensor for Naproxen Enantiomers Based on a Paste Electrode Modified With a Chiral Nickel(II) Complex // Chirality. – 2025. – T. 37. – № e70025. 8. Khromova O.V., Yashkina L.V., Stoletova N.V., Maleev V.I., Belokon Y.N., Larionov V.A. Selectivity Control in Nitroaldol (Henry) Reaction by Changing the Basic Anion in a Chiral Copper(II) Complex Based on (<i>S</i>)-2-Aminomethylpyrrolidine and 3,5-Di-<i>tert</i>-butylsalicylaldehyde // Molecules. – 2024. – T. 29. – № 5207. 9. Fu C., He L., Chang X., Cheng X., Wang Z.-F., Zhang Z., Larionov V.A., Dong X.Q., Wang C.-J. Copper/Ruthenium Relay Catalysis for Stereodivergent Access to 5-Hydroxy α-Amino Acids and Small Peptides // Angew. Chem. Int. Ed. – 2024. – T. 63. – № e202315325.
Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (в том числе по совместительству)?	Не являюсь
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?	Не являюсь
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организаций, где ведутся научно-исследовательские	Не являюсь

работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем)?	
Являетесь ли Вы членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите?	Не являюсь
Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по теме диссертационного исследования?	Не являюсь

Д.х.н., в.н.с., зав. лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН)



В.А. Ларионов

Подпись д.х.н. В.А. Ларионова заверяю
к.х.н., Ученый секретарь ИНЭОС РАН




Е.Н. Гулакова

О Т З Ы В

официального оппонента Ларионова Владимира Анатольевича
на диссертационную работу **Патиль Екатерины Дмитриевны**
«Количественный анализ и механистическое исследование процессов R-NHC-сочетания в палладиевых каталитических системах»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.4. Физическая химия

Диссертационная работа Патиль Е. Д. посвящена исследованию процессов R-NHC-сочетания в палладиевых каталитических системах – актуальной проблеме современной физической и органической химии катализаторов. R-NHC-сочетание обозначает реакцию, при которой фрагмент R (например, арильный, алкильный, этинильный и др.) образует новую химическую связь с N-гетероциклическим карбеном (NHC-лигандом) в комплексе металла. Эти процессы протекают параллельно с основным каталитическим циклом и приводят к трансформации исходных комплексов палладия, включая разрыв связи Pd–NHC и образование побочных продуктов (например, Ar–NHC, O–NHC, H–NHC и др.). Изучение R-NHC-сочетания имеет большое значение, поскольку активная форма катализатора может меняться: например, показано, что реакция Мизороки–Хека эффективнее протекает на наночастицах Pd, образующихся при разрыве связи Pd–NHC, тогда как арилирование кетонов требует сохранения комплекса Pd/NHC без разрыва этой связи. Таким образом, понимание механизмов R-NHC-сочетания напрямую связано с управлением активностью и селективностью каталитических процессов. В связи с этим работа Патиль Е. Д. **безусловно является актуальной.**

Работа изложена на 126 страницах основного текста, включает введение, 3 главы, заключение и выводы, список сокращений, благодарности и обширный список литературы (134 источника).

Глава 1 представляет обзор литературы: рассмотрены классические фосфиновые комплексы в катализе, переход к NHC-лигандам, эволюция представлений о природе каталитического центра (концепция динамического катализа) и известные пути трансформации комплексов Pd/NHC. Отдельно обсуждаются случаи R-NHC-сочетания, описанные в литературе, а также современные методы исследования механизмов, в частности, возможности масс-спектрометрии высокого разрешения для анализа сложных реакционных смесей. Библиография включает современные работы ведущих групп, что свидетельствует о глубоком погружении автора в тему исследования. Включены ссылки на прямые предшествующие исследования темы. Таким образом, обоснована ниша настоящего исследования. С учетом актуальности направления и на основании рассмотренных в обзоре литературы данных сформулирована следующая **цель работы**: изучить

основные пути трансформации и динамическую природу *N*-гетероциклических карбеновых комплексов палладия в условиях практически значимых каталитических реакций тонкого органического синтеза.

Глава 2 содержит результаты и их обсуждение, поделенные на подпункты согласно задачам: стехиометрическое взаимодействие Pd/NHC-комплексов с иодбензолом и закономерности образования продукта Ph-NHC; количественный анализ образования продуктов R-NHC-сочетания в условиях модельных каталитических реакций (Мизороки–Хека, Соногаширы и трансферного гидрирования алкина) с разработкой методики и сравнением данных масс-спектрометрии и ЯМР; проверка применимости методики при пониженных загрузках катализатора; кинетическое исследование превращений комплекса Pd/NHC (на примере Pd/BIME) в условиях реакции Мизороки–Хека; квантово-химическое моделирование полного каталитического цикла реакции Мизороки–Хека с учетом конкуренции целевого каталитического пути и образования продукта R-NHC-сочетания.

Глава 3 описывает экспериментальную часть: методики синтеза используемых соединений (включая синтез дейтерированных стандартов для количественного анализа), описание приборов и методик экспериментов по каждой задаче исследования.

В **заключении** сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна и теоретическая значимость. Впервые проведен комплексный количественный анализ целого набора продуктов R-NHC-сочетания (H-NHC, Ph-NHC, O-NHC) непосредственно в условиях реальных каталитических реакций – Мизороки–Хека, Соногаширы и трансферного гидрирования толана. Ранее наблюдались отдельные случаи разрыва связи металл–NHC, однако количественно измерить выходы таких побочных продуктов не удавалось из-за низких концентраций и мешающих факторов. Автор впервые преодолела эту проблему, разработав чувствительную методику количественного анализа на основе масс-спектрометрии высокого разрешения с использованием специально синтезированных дейтерированных стандартов. Новизна подхода подтверждается тем, что метод позволяет количественно определять продукты даже при частичном перекрывании изотопных пиков анализируемого вещества и стандарта и при неполном дейтерировании последних – ранее такие сложные случаи не рассматривались. Другое оригинальное достижение – выявление закономерностей протекания реакции Ph-NHC-сочетания в стехиометрической системе Pd/NHC+иодбензол для широкого ряда NHC-лигандов, различающихся по строению (размер карбенового цикла, заместители на атомах азота и степень насыщенности цикла). Это позволило установить влияние структуры лиганда на склонность комплекса к разрыву

связи Pd–C_{карбен}. Кроме того, квантово-химическое моделирование, выполненное в рамках работы, показало, что энергия активации реакции Ph–NHC-сочетания невысока, что подтверждает возможность ее протекания. С помощью расчетов исследован полный механизм реакции Мизороки–Хека с участием Pd/NHC: сравнение энергетических барьеров конкурирующих путей пролило свет на условия, при которых происходит деактивация катализатора через R-NHC-сочетание.

Практическая значимость. Полученные результаты имеют важное практическое значение для дизайна устойчивых и селективных катализаторов. Разработанная методика HR-MS анализа с дейтерированными стандартами применима для мониторинга превращений катализаторов в сложных реакционных средах. Эта методика универсальна и может быть использована не только для Pd/NHC-систем, но и для других катализаторов, где требуется количественно отследить образование малых количеств побочных продуктов на фоне субстратов, растворителя и основных продуктов реакции. В работе продемонстрировано, что комбинированное применение масс-спектрометрии и ЯМР позволяет надёжно определять выходы R-NHC-продуктов даже при их суммарном содержании <10% от основных продуктов реакции. Кинетические исследования, выполненные автором, дают практические рекомендации: например, показано, что применение менее устойчивого комплекса (с одним NHC-лигандом) приводит к быстрому образованию «побочных» наночастиц Pd и азолиевых солей (H–NHC), тогда как введение второго карбенового лиганда стабилизирует комплекс и замедляет его разложение.

Работа отличается высокой строгостью **методологии и достоверностью результатов**. Все ключевые выводы подтверждены несколькими независимыми методами анализа. В частности, выходы продуктов R-NHC-сочетания измерены двумя способами – методом внутренней калибровки в HR-MS и методом интегрального ¹H ЯМР – и эти данные хорошо согласуются между собой. Расхождения не превышают нескольких процентов, а выявленные небольшие отличия (например, для O–NHC-продукта в ряде экспериментов выход по ЯМР немного выше, чем по ИЭР-МС) статистически обоснованы. Автор провела валидацию масс-спектрометрического метода: тщательно откалиброван прибор, построены калибровочные кривые для нескольких пар «вещество–стандарт», изучен динамический диапазон детектирования. Методы синтеза и характеристики веществ подобраны адекватно целям работы. Автор самостоятельно синтезировала ряд оригинальных соединений, включая дейтерированные аналоги NHC-продуктов (для внутренней калибровки), и детально описала их структуры методами ЯМР-спектроскопии (приведены спектры, химические сдвиги, интегральные соотношения). Кроме того, все экспериментальные

разделы снабжены ссылками на литературные методики и стандарты, результаты сопоставлены с ранее опубликованными данными.

В результате проделанной работы опубликованы **3 статьи** в международных химических журналах (Inorg. Chem. Fron., Kinetics and Catalysis, Inorg. Chem.), а также результаты исследований прошли широкую апробацию на 5 конференциях с публикацией тезисов докладов.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертационной работы.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно заявить, что **цель работы**, поставленная автором, **достигнута**, а соответствующие ей **задачи полностью выполнены**. Положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и полностью отвечают сути проделанной работы.

Исследование носит ярко выраженный междисциплинарный характер. Оно объединяет элементы физической химии (кинетический анализ, механизмы каталитических превращений, химическая термодинамика реакций разрушения комплексов), органической и органометаллической химии (синтез и свойство NHC-лигандов, их влияние на палладиевый катализ, химия карбеновых комплексов), аналитической химии (разработка метода количественного определения в сложных смесях, масс-спектрометрия высокого разрешения, ЯМР-спектроскопия), а также вычислительной химии (DFT-расчёты каталитического цикла). Такое сочетание подходов позволило всесторонне рассмотреть проблему R-NHC-сочетания.

Стиль и качество изложения диссертационной работы находятся на высоком уровне: материал изложен четко и логично, основные понятия разъяснены. Иллюстрации (схемы трансформаций, графики кинетических кривых и энергетических профилей) и таблицы дополняют текст, позволяя легко проследить ход рассуждений. Тем не менее, в ходе ознакомления с текстом диссертационной работы возникли следующие **вопросы и замечания**, которые не носят принципиального характера, а некоторые в большей степени имеют дискуссионную и редакционную направленность:

- *литературный обзор*
 - Таблица 1, стр. 38. Следовало отметить, что последние два столбца отражают соотношение продуктов. Кроме того, для обеспечения возможности сравнивать полученные результаты следовало указать конверсии реакций.
- *результаты и обсуждение*
 - В работе зафиксировано образование побочных продуктов этил–NHC- и этинил–NHC-сочетания (например, в условиях трансферного гидрирования дифенилацетиленом наблюдались сигналы этих соединений в масс-спектре). Однако автор справедливо указывает, что измерить выходы этих продуктов количественно не удалось из-за

отсутствия дейтерированных стандартов. Это методическое ограничение не умаляет ценности полученных данных, но в перспективе было бы полезно дополнить работу синтезом таких стандартов. Их наличие позволило бы полноценно оценить все обнаруженные пути R-NHC-сочетания, что дало бы ещё более полную картину баланса масс в каталитической системе.

- Таблица 9. Была исследована предельная чувствительность подхода при использовании загрузки комплекса Pd/BIME в 0.005 мол.% и показано, что даже при столь низком содержании катализатора метод ИЭР-МС способен обнаружить продукты H-NHC и Ph-NHC-сочетания, однако при этом O-NHC-продукт (азолон) уже не детектировался. Поэтому рекомендуется в дальнейших исследованиях оценить соотношение сигнал/шум для таких следовых количеств и потенциально улучшить чувствительность (например, увеличением объёма пробы или использованием более селективных методов выделения перед анализом). Тем не менее уже достигнутый предел обнаружения впечатляет, и небольшое снижение эффективности для O-NHC на самом низком уровне загрузки не является существенным недостатком, а скорее отметкой границы применимости метода.
- Детальные кинетические кривые приведены только для реакции Мизороки–Хека. Было бы интересно расширить кинетический анализ и на реакцию Соногаширы, где тоже происходит R-NHC-разрушение. Это укрепило бы общие выводы о динамическом катализе в системах Pd/NHC.
- *минорные редакционные замечания*
 - В ссылке 65 отсутствует название журнала.
 - В ссылке 82 отсутствует год выпуска статьи.

Отмеченные замечания не носят принципиального характера. Они скорее указывают направления, в которых эту и без того основательную работу можно было бы развивать дальше. Ни одно из замечаний не ставит под сомнение достоверность выводов или ценность полученных результатов. В целом, качество проведённого исследования очень высокое и диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу. Научные результаты, полученные диссертантом, вносят существенный вклад в физическую химию каталитических процессов. Диссертационная работа по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют п. 8 «Динамика элементарного акта химических реакций. Механизмы реакции с участием активных частиц», п. 9 «Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции» и п. 11 «Получение методами квантовой химии и компьютерного моделирования данных об

электронной структуре, поверхностях потенциальной и свободной энергии, реакционной способности и динамике превращений химических соединений, находящихся в различном окружении, в том числе в кластерах, клатратах, твердых и жидкокристаллических матрицах, в полостях конденсированных сред и белковом окружении» паспорта специальности 1.4.4 Физическая химия.

На основании проведенного анализа можно заявить, что по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа удовлетворяет требованиям, установленным п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, **Патиль Екатерина Дмитриевна** несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией
Стереонаправленного синтеза биоактивных соединений,
ведущий научный сотрудник
ФГБУН Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук,
доктор химических наук
(специальность – 1.4.3. Органическая химия)

Ларионов Владимир Анатольевич

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Телефон: +7 (499) 135 5047

E-mail: larionov@ineos.ac.ru

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru/>

Подпись Ларионова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.

/ Гулакова Е. Н. /



14 ноября 2025 г.