

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»

Диссертация Ощепковой Елены Сергеевны «Новые хиральные 1-моно- и 1,2-дифосфолы – синтез и свойства» выполнена в Технологической лаборатории Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН).

В 2014 году соискатель Ощепкова Е.С. окончила специалитет Казанского (Приволжского) федерального университета, Химический институт им. А.М. Бутлерова по специальности «Химия».

С ноября 2014 г. по настоящее время соискатель Ощепкова Е.С. является аспирантом очной формы обучения по специальности 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений ФИЦ КазНЦ РАН. С 2014 г. по настоящее время соискатель является младшим научным сотрудником ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2019 году ФИЦ КазНЦ РАН.

Научный руководитель – к.х.н. Загидуллин Алмаз Анварович, научный сотрудник Технологической лаборатории ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Диссертация Ощепковой Е.С. обсуждалась на заседании расширенного научного семинара ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН по направлению «Элементоорганическая и координационная химия» (протокол №1 от 21.02.2019). На заседании присутствовали 33 чел., из них члены диссертационного совета Д 022.004.02:д.х.н., проф. Карасик А.А.; д.х.н. Латыпов Ш.К.; д.х.н., проф. РАН Яхваров Д.Г.; д.х.н., проф. Бурилов А.Р.; д.х.н., проф. Бредихин А.А., д.х.н., доцент Бредихина З.А.; д.х.н., доцент Мустафина А.Р., а также другие сотрудники.

При обсуждении диссертации соискателю были заданы следующие вопросы:

д.х.н., проф. Бурилов А.Р.: Ваше внимание было уделено двум достаточно разным классам соединений: моно- и дифосфолам. Какое практическое приложение для монофосфолов? Изучали ли Вы монофосфолы в асимметрическом катализе? Какова синтетическая доля монофосфолов в Вашем исследовании? Как Вы хотели проверить эффективность лигандов на основе монофосфолов, если закрывали единственный атом фосфора серой или кислородом?

к.х.н. Татаринов Д.А.: Как Вы выделяли чистые диастереомеры из реакционной смеси?

д.х.н., проф. РАН Яхваров Д.Г.: Почему вы называете фосфолы 1-монофосфолами, номенклатуры «фосфол» недостаточно для описания этой структуры? Возможны ли другие конфигурации палладия кроме плоскоквадратной?

д.х.н., проф. Бурилов А.Р.: Какое место занимают Ваши катализаторы среди других, известных в литературе? Не пробовали ли Вы тестировать лиганды в других катализитических реакциях?

д.х.н., проф. Бредихин А.А.: Являются ли дифосфолы плоскими? Почему Вы называете их нехиральными? В чем принципиальная разница между Вашиими лигандами и уже известными BINAP, BIPNOR?

д.х.н., доцент Бредихина З.А.: В чем суть метода хирального флуоресцентного распознавания и как Вы собираетесь применить в нем свои вещества? Как определяли значение диастереомерного и энантиомерного избытка в реакциях? Какая колонка, элюент, температура и времена удерживания были использованы для определения энантиомерного избытка? Насколько хорошо разделяются

энантиомеры? Почему не привели хроматограмму?

д.х.н., проф. Карасик А.А.: Измеряли ли Вы углы оптического вращения для хиральных соединений? Как определяли, что реакция протекает по S_N2 механизму? Не было ли в реакционной смеси другого изомера?

д.х.н., проф. Бурилов А.Р.: Почему так близки химсдвиги для оксидов и сульфидов монофосфолов, а для их циклоаддуктов в них большая разница? Какими методами доказывали образование сульфидов?

д.х.н., проф. Карасик А.А.: Использовали ли другие методы для характеристики веществ, кроме ЯМР ^{31}P ?

д.х.н., проф. Бредихин А.А.: Вы смотрели молекулярный ион или точную массу по масс-спектроскопии?

На поставленные вопросы соискатель дала исчерпывающие ответы.

С рецензией на работу выступила к.х.н., доцент Мусина Э.И. Рецензия положительная.

Асимметрический металлокомплексный катализ является одним из основных подходов к синтезу энантиочистых соединений в мягких условиях с высокой селективностью. Эффективность каталитических систем во многом определяется грамотным выбором соответствующих хиральных стереоиндукторов, в первую очередь фосфорсодержащих. Именно комплексы переходных металлов с моно- и бидентатными энантиочистыми фосфинами и фосфинитами позволили осуществить с высокими оптическими и химическими выходами такие важные реакции, как энантиоселективное гидрирование, изомеризация аллиламинов, нуклеофильное замещение, карбонилирование алkenов и другие. Вместе с тем, подавляющее большинство энантиочистых лигандов способны в составе соответствующих металлокомплексов катализировать с требуемой селективностью лишь определенный тип химических реакций, тогда как универсальные лиганды весьма немногочисленны, а высокая стоимость и патентная защита существенно препятствуют их широкому практическому применению. Эти факторы обуславливают актуальность дизайна новых эффективных фосфорсодержащих индукторов хиральности, исходя из доступных и недорогих энантиочистых соединений.

Представленная на рецензию диссертационная работа посвящена разработке методов синтеза 1-моно- и 1,2-дифосфацикlopентадиенов (фосфолов), содержащих хиральные заместители у атома фосфора, а также исследованию реакций [4+2] циклоприсоединения с их участием как нового метода конструирования би- и трициклических хиральных фосфинов – перспективных лигандов для асимметрического гомогенного металлокомплексного катализа.

Автором разработан новый однореакторный метод получения 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфацикlopентадиенида лития, на основе которого получен ряд ранее неизвестных 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфолов с хиральными (-)-ментилоксиметил- и (-)-борнилоксиметил- заместителями. Сульфирование и окисление атома фосфора в 2,3,4,5-тетрафенил-1-алкилмонофосфолах увеличивает их реакционную способность, приводя к образованию продуктов реакции [4+2] циклоприсоединения с *N*-фенилмалеинимидом – 7-монофосфанорборненам с хиральными заместителями.

Разработан удобный метод стереоселективного синтеза 1,7-дифосфанорборненов реакциями [4+2] циклоприсоединения хирального 3,4,5-трифенил-1-(+)-неоментил-1,2-дифосфола с производными малеиновой кислоты или 3,4,5-трифенил-1-алкил-1,2-дифосфолов с хиральным (5*R*)-(L-ментокси)-2(5*H*)-фураноном с высоким диастереомерным избытком продукта (80 - 91 %).

Впервые установлено, что 1-алкил-1,2-дифосфолы с электроноакцепторными группами у атома фосфора или в ареновом фрагменте подвергаются межмолекулярной реакции [4+2] циклоприсоединения при температурах 5-60°C. Изомерная смесь циклоаддуктов при нагревании до 120°C вступает в ретро-реакции Дильса-Альдера с *N*-фенилмалеинимидом с образованием только одного диастереоизомера.

Впервые показано, что использование хиральных 1,7-дифосфанорборненов в Pd-катализируемом асимметрическом алкилировании циннамилацетата этил(2-оксоциклогексан)-1-карбоксилатом приводит к образованию соответствующих продуктов с *ee* 52%. Селективное окисление мостикового атома фосфора в 1,7-дифосфанорборненах позволяет увеличить стереохимический выход продукта реакции аллильного алкилирования 1,3-дифенилаллилацетата диметилмалонатом (с использованием комплексов на их основе) с 15% *ee* до 62% *ee*.

Впервые показано, что с 3,4,5-трифенил-1-(+)-неоментил-1,2-дифосфолом атом W(0) координируется исключительно по двухкоординированному атому фосфора, приводя к образованию комплексов состава 1:1.

Достоверность полученных результатов базируется на применении автором современных физических и физико-химических методов, позволяющих получить максимум информации о структуре изучаемых объектов. Выводы являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования. Результаты работы подробно отражены в публикациях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, а также доложены на различных научных конференциях. Следует отметить, что полученные результаты указывают на перспективность использования новых 1,7-дифосфанорборненов для асимметрического гомогенного катализа.

Диссертация изложена на 148 страницах, имеет классическое строение: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение и список литературы. В начале диссертационной работы приведен список сокращений, что облегчает чтение диссертации.

При прочтении диссертационной работы возникли следующие замечания:

1. В тексте диссертации допущены многочисленные грамматические и стилистические ошибки; присутствуют опечатки, а также неточности в схемах реакций. Кроме того, автору следует более внимательно отнестись к номенклатуре соединений, особенно в части литературного обзора.

2. Следует пересмотреть формулировки научной новизны работы (приведено очень много частных моментов, тогда как разработка общего стереоселективного метода синтеза 1,7-дифосфанорборненов, являющаяся одним из основных достижений данной работы, вообще не указана).

3. Следует несколько расширить обсуждение синтеза и строения некоторых соединений, в частности, соединений 5-9, 11–12, 14-17, поскольку в настоящем варианте непонятно, выделены ли эти соединения в чистом виде, и какие методы кроме ЯМР ^{31}P были использованы для установления структуры. Хочется подчеркнуть, что РСА единичных кристаллов не является «совершенным» методом установления структуры вещества в целом.

4. В синтезе комплексов 21 и 22 необходимо разъяснить и предположить причины несоответствия структуры комплексов стехиометрическому соотношению реагентов.

5. В часть обсуждения результатов необходимо добавить, на основании каких методов, и по какой методологии проводилось определение диастереомерного избытка в реакциях циклоприсоединения и выделялись ли продукты в индивидуальном виде.

6. Следует привести в порядок экспериментальную часть (последовательность соединений, опечатки в описании спектров, отсутствуют т.пл., и т.д.).

На настоящий момент все замечания учтены, в текст диссертации внесены соответствующие изменения. Таким образом, диссертационная работа Ощепковой Елены Сергеевны "Новые хиральные 1-моно- и 1,2-дифосфолы – синтез и свойства" актуальна, её результаты обладают существенной научной новизной, а полученные данные достоверны. Диссертационная работа является законченным исследованием, соответствует паспорту специальности 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений и может быть рекомендована для дальнейшего прохождения на Ученом Совете Института и последующего представления к публичной защите.

С поддержкой работы выступили д.х.н., проф. А.Р. Бурилов. В их выступлениях было отмечено, что диссертационная работа актуальна, соответствует основным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, таким как научная новизна, достоверность результатов, научная значимость.

По итогам обсуждения принято следующее **Заключение**.

Работа актуальна. Получение энантиочистых соединений, в особенности лекарственных веществ, является фундаментальной и практически значимой задачей. Это обусловлено тем, что биологическая активность оптических изомеров существенно отличается, вследствие чего использование энантиочистых соединений в лекарственных средствах выглядит не только рациональным, но и жизненно необходимым, так как позволяет существенно снизить дозу и риск побочных эффектов фармацевтического препарата, снизить его токсическое

влияние на организм. Поэтому в современной фармакологии и фарминдустрии сегодня происходит постепенное замещение рацемических лекарственных средств энантиочистыми.

Хотя к настоящему времени разработаны разные методы получения энантиочистых веществ, наибольшее распространение получил асимметрический металлокомплексный катализ, применение которого позволяет осуществить синтез индивидуального энантиомера в мягких условиях с высокой селективностью, что существенно снижает стоимость конечных продуктов. Именно комплексы переходных металлов с моно- и бидентатными энантиочистыми фосфинами и фосфинитами позволили осуществить с высокими оптическими и химическими выходами такие важные реакции, как энантиоселективное гидрирование, изомеризация аллиламинов, нуклеофильное замещение, карбонилирование алkenов и другие.

На сегодняшний день, асимметрические реакции [4+2] циклоприсоединения, широко используемые в органической химии для получения энантиочистых веществ, практически не используются для соединений с трехвалентным атомом фосфора, несмотря на потенциал для синтеза P^* -хиральных циклических фосфинов. Би- и трициклические хиральные фосфины представляют собой структурно-жесткие, объемные, лабильные, слабые σ -донорные лиганды, обладающие конформационной жесткостью и нерацемизующимся эндоциклическим атомом фосфора. Благодаря этим свойствам, комплексы переходных металлов с данными полициклическими или каркасными фосфинами позволили осуществить катализические реакции с очень высокими химическими и оптическими выходами, сравнимыми или превосходящими лучшие результаты из литературы.

В связи с вышеизложенным, получение каталитических систем на основе каркасных би- и трициклических хиральных фосфинов, а также всесторонний анализ зависимости эффективности процесса асимметрической индукции от структурных и стерических параметров энантиочистых лигандов является важной и актуальной задачей.

Работа обладает научной новизной. Научная новизна работы состоит в разработке асимметрических методов синтеза трициклических фосфинов и оценки

эффективности и перспективности данных структурно и конформационно жестких лигандов в асимметрическом катализе.

Разработан новый однореакторный метод получения 2,3,4,5-тетрафенил-1-моноfosфацикlopентадиенида лития, а также получен ряд ранее неизвестных 2,3,4,5-тетрафенил-1-моноfosфолов с хиральными (-)-ментилоксиметил- и (-)-борнилоксиметильными заместителями. Сульфирование и окисление атома фосфора в 2,3,4,5-тетрафенил-1-алкилмоноfosфолах увеличивает их реакционную способность, приводя к образованию продуктов реакции [4+2] циклоприсоединения с *N*-фенилмалеинимидом - 7-моноfosфанорборненам с хиральными заместителями.

Впервые обнаружено, что реакция хирального 3,4,5-трифенил-1-(+)-неоментил-1,2-дифосфола с производными малеиновой кислоты протекает с высоким диастереомерным избытком ($de > 88\%$), что позволяет выделить хиральные 1,7-дифосфанорборнены фракционной перекристаллизацией. Проведение данной реакции с использованием *N*-фенилмалеинимида при -30°C , а также варьирование арильных заместителей в 1-(+)-неоментил-1,2-дифосфоле позволяет достичь еще более высокого значения диастереомерного избытка ($de = 91\%$, соотношение диастереомеров 21:1). Селективное окисление мостикового атома фосфора в 1,7-дифосфанорборненах позволяет увеличить стереохимический выход продукта реакции аллильного алкилирования (с использованием комплексов на их основе) с 15% ee до 62% ee .

Впервые показано, что реакция [4+2] циклоприсоединения нехиральных 3,4,5-трифенил-1-алкил-1,2-дифосфолов с хиральным (5*R*)-(*L*-ментокси)-2(5*H*)-фураноном протекает с очень высоким диастереомерным избытком $de = 90\%$. Применение данных 1,7-дифосфанорборненов обеспечивает в Pd-катализируемом асимметрическом алкилировании циннамилацетата этил 2-оксоциклогексан карбоксилатом до 52% ee .

Впервые установлено, что введение электроноакцепторных групп в 1-алкил-1,2-дифосфолы увеличивает их реакционную способность, приводя к [4+2] циклоаддуктам при комнатной температуре или небольшом нагревании до 60°C . Изомерная смесь циклоаддуктов подвергается ретро-реакции Дильса-Альдера при 120°C с *N*-фенилмалеинимидом с образованием только одного диастереоизомера.

Установлено, что координация атома W(0) с 3,4,5-трифенил-1-(+)-неоментил-1,2-дифосфолом происходит исключительно по двухкоординированному атому фосфора, приводя к образованию комплексов состава 1:1.

Практическая значимость. Разработан новый метод синтеза энантиочистых трициклических хиральных фосфинов, основанный на асимметрических реакциях [4+2] циклоприсоединения 2,3,4,5-тетрафенил-1-монофосфолов и 3,4,5-триарил-1-алкил-1,2-дифосфолов с производными малеинового ангидрида, протекающих с высокой степенью диастереоселективности ($de = 88\text{-}90\%$). Каталитические системы на основе новых 1,7-дифосфанорборненов, демонстрируют умеренную активность и стереоселективность в модельных Pd-катализируемых реакциях асимметрического алкилирования ($ee = 52\text{-}62\%$). Асимметрические реакции циклоприсоединения с участием соединений трехвалентного атома фосфора $P(\text{III})$ могут эффективно использоваться для конструирования различных функциональных хиральных фосфинов для асимметрического гомогенного катализа.

Ценность научной работы заключается в разработке методов синтеза 1-моно- и 1,2-дифосфациклопентадиенов (фосфолов), содержащих хиральные заместители у атома фосфора, а также исследовании реакций [4+2] циклоприсоединения с их участием как нового метода конструирования би- и трициклических хиральных фосфинов – перспективных лигандов для асимметрического гомогенного металлокомплексного катализа. Данные системы обладают значительным потенциалом благодаря конформационной жесткости и нерацемизирующемуся эндоциклическому атому фосфора, что подтверждается результатами проведенных модельных каталитических асимметрических реакций.

Результаты работы обоснованы и достоверны. Научные положения, выводы и результаты, сформулированные в диссертации, основаны на экспериментальных данных и подтверждены комплексом современных физических и физико-химических методов анализа: 1D, 2D, мультиядерная спектроскопия ЯМР, рентгеноструктурный анализ, квантово-химические расчеты, ИК-, УФ- и КР-спектроскопия, элементный анализ. Каталитические реакции с участием хиральных лигандов были проведены с использованием аппаратуры Шленка, а определение

энантиомерного избытка продуктов каталитических реакций (*ee*) осуществлялось с помощью ВЭЖХ с хиральной колонкой.

Личное участие автора. Автором диссертационной работы самостоятельно проведен анализ литературных данных, экспериментальная часть работы, анализ и обработка данных физических и физико-химических методов исследования. Также соискатель принимал участие в постановке цели работы и разработке плана исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов по теме диссертационной работы.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

- 1) T. Burganov, A. Zagidullin, E. Oshchepkova, S. Katsyuba, V. Miluykov, O. Sinyashin / Comparative Study of Conjugational Effects in 3,4,5-Triaryl-1-R-1,2-Diphospholes and 3,4,5-Triaryl-1,2-Diphosphacyclopentadienide-Anions // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2015. – V. 190. – P. 858–862. DOI: 10.1080/10426507.2014.989432
- 2) A. Zagidullin, V. Miluykov, E. Oshchepkova, A. Tufatullin, O. Kataeva, O. Sinyashin/ Enhancing the reactivity of 1,2-diphospholes in cycloaddition reactions // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2015. – V. 11. – P. 169–173. DOI:10.3762/bjoc.11.17
- 3) E. Oshchepkova, A. Zagidullin, V. Miluykov, O. Sinyashin / Substituent effects in the asymmetric Diels-Alder cycloaddition of 3,4,5-triaryl-1-(+)-neomenthyl-1,2-diphospholes with maleic acid derivatives // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2016. – V. 191. – №. 11-12. – P. 1530-1532. DOI: 10.1080/10426507.2016.1212350
- 4) A. Zagidullin, E. Oshchepkova, T. Burganov, V. Miluykov, S. Katsyuba, O. Sinyashin, P Lönnecke, E. Hey-Hawkins / Synthesis, spatial and electronic structure of 1-(+)-neomenthyl-1, 2-diphosphole and 1-(+)-neomenthyl-1, 2, 4-triphosphole tungstenpentacarbonyl complexes // Journal of Organometallic Chemistry. – 2018. – V. 867. – P. 125-132.DOI:10.1016/j.jorganchem.2017.10.007
- 5) E. Oshchepkova, A. Zagidullin, T. Burganov, S. Katsyuba, V. Miluykov, O. Lodochnikova / Novel enantiopure monophospholes: synthesis, spatial and electronic structure, photophysical characteristics and conjugation effects // Dalton Transactions. – 2018.– V. 47. – P. 11521-11529. DOI: 10.1039/C8DT02208A

- 6) T. Burganov, S. Katsyuba, A. Zagidullin, E. Oshchepkova, V. Miluykov, A. Monari, X. Assfeld / Theoretical study of the excited state properties of luminescent phospholes // Dyes and Pigments. -2019. –V. 164. P. 363-371. DOI: 10.1016/j.dyepig.2019.01.040

В диссертации соискатель ссылается на собственные опубликованные работы. В тексте диссертации отсутствуют материалы без ссылки на автора или источник заимствования.

По материалам диссертации также опубликованы тезисы 10 докладов на международных и всероссийских конференциях.

Специальность, которой соответствует диссертация. Диссертационная работа Ощепковой Е.С. «Новые хиральные 1-моно- и 1,2-дифосфолы – синтез и свойства» соответствует пунктам: 1. «Синтез, выделение и очистка новых соединений», 2. «Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений», 3. «Исследование механизмов и стереохимии химических реакций», 5. «Разработка новых экспериментальных и теоретических методов изучения строения, физико-химических свойств и реакционной способности элементоорганических соединений», 6. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство», 7. «Выявление практически важных свойств элементоорганических соединений» паспорта специальности 02.00.08 – Химия элементоорганических соединений.

Расширенный научный семинар по направлению «Элементоорганическая и координационная химия» Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» считает, что по актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему, целостности и законченности диссертационная работа Ощепковой Елены «Новые хиральные 1-моно- и 1,2-дифосфолы – синтез и свойства» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Заключение принято на заседании расширенного научного семинара по направлению «Элементоорганическая и координационная химия» (протокол №1 от

21.02.2019). Присутствовали: 33 чел. Итоги голосования: «За» –33, «Против» – нет, «Воздержавшихся» – нет.

Заключение рекомендовано к утверждению на заседании Ученого совета 27.02.2019 года, протокол № 3. Присутствовали: 20 чел. Итоги голосования: «За» 20 , «Против» – нет, Воздержавшихся – нет.
