

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.161.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
ИМ. А.Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК,
ПО ДИССЕРАТЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 05 октября 2023г. № 27

О присуждении Филипповой Анне Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Металлокатализируемые трансформации алленов в синтезе трифторметилсодержащих α -аминокислот и их фосфорных аналогов» по специальности 1.4.3. - Органическая химия принята к защите 06 июля 2023 г. (протокол заседания № 20) диссертационным советом 24.1.161.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1. Приказ о создании совета №105/НК от 11.04.2012.

Соискатель Филиппова Анна Николаевна, 06 марта 1996 года рождения.

В 2018 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», г. Москва.

В период подготовки диссертации Филиппова Анна Николаевна обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного

учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН с 2018 по 2022 год,

работает младшим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории экологической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Научный руководитель – доктор химических наук, Осипов Сергей Николаевич, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, лаборатория экологической химии, заведующий лабораторией.

Официальные оппоненты:

Вацадзе Сергей Зурабович, доктор химических наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, лаборатория супрамолекулярной химии, заведующий лабораторией,

Аверин Алексей Дмитриевич, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, кафедра органической химии, ведущий научный сотрудник,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном директором, доктором

химических наук, членом-корреспондентом РАН А.Л. Максимовым (заключение составлено Алентьевым Дмитрием Александровичем, кандидатом химических наук, научным сотрудником лаборатории кремнийорганических и углеводородных циклических соединений ИНХС им. А.В. Топчиева РАН), указала, что диссертационная работа Филипповой Анны Николаевны полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, установленным в п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в действующей редакции, а ее автор, Филиппова Анна Николаевна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, индексируемых в базах данных «Scopus» и «Web of Science», в том числе по теме диссертации опубликовано 5 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. Диссертационное исследование представлено на 3 Всероссийских и международных конференциях. Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Основные работы:

1. **Philippova A.**, Vorobyeva D., Monnier F., Osipov S. Synthesis of alpha-CF₃-substituted E-dehydroornithine derivatives via copper(I)-catalyzed hydroamination of allenes // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – №. 17. – P. 3274-3280.
2. Vorobyeva D., **Philippova A.**, Griбанov P., Nefedov S., Novikov V., Osipov S. Ruthenium-catalyzed dimerization of CF₃-containing functional allenes // *J. Organomet. Chem.* – 2021. – V. 951. – P. 121998.

3. **Philippova A.**, Vorobyeva D., Griбанov P., Godovikov I., Osipov S. Synthesis of functionalized azepines via Cu(I)-catalyzed tandem amination/cyclization reaction of fluorinated allenynes // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – № 16. – P. 5195.
4. **Philippova A.**, Vorobyeva D., Griбанov P., Dolgushin F., and Osipov S. Diastereoselective synthesis of highly functionalized proline derivatives // *Molecules*. – 2022. – V.27. - № 20. – P. 6898.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: 1. Ройтерштейна Д.М., к.х.н., доцента, старшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН; 2. Маклаковой С.Ю., к.х.н., научного сотрудника кафедры органической химии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 3. Трушкова И.В., д.х.н., доцента, заведующего лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Все отзывы положительные.

В отзывах указывается, что диссертационная работа Филипповой Анны Николаевны является актуальной, несомненно, обладает научной новизной и практической значимостью. В диссертационной работе осуществлена разработка методов получения функционализированных аминокислот и их фосфорных аналогов из доступных исходных соединений. Исследование является важным вкладом в химию аминокислот, химию фторорганических соединений и органическую химию. Автор работы заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3–Органическая химия.

В отзывах содержатся следующие замечания:

1. В Таблице 1 в реакциях №9 и №12 одинаковые условия, но разные выходы. Возможно, здесь опечатка.
2. В процессе синтеза соединения 18a был выделен промежуточный акриламидин 17a. Наблюдали ли образование продукта такого типа при получении производного пролина 18b?

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обусловлен тем, что д.х.н. Вацадзе С.З. и д.х.н. Аверин А.Д. являются крупными специалистами в области органической химии. Выбор ведущей организации обоснован тем, что в Институте нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук проводятся исследования каталитической активности комплексов переходных металлов в реакциях кросс-сочетания и C-H активации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан эффективный метод синтеза недоступных ранее CF_3 -содержащих производных орнитина и его фосфорных аналогов, основанный на Cu(I)-катализируемой реакции гидроаминирования α -алленил- α -аминокарбоксилатов и α -аминофосфонатов с первичными и вторичными аминами,

исследована реакция производных α - CF_3 - α -аминокислот, содержащих пропаргильную группу в боковой цепи, с параформальдегидом в присутствии вторичного амина. Установлено, что в результате реакции селективно образуются важные ненасыщенные производные α - CF_3 -лизина,

найдена эффективная нафталинсодержащая рутениевая каталитическая система, обеспечивающая селективную [2+2]-димеризацию функциональных алленов, приводящую к образованию соответствующих 1,3-диметиленциклобутанов,

обнаружена новая тандемная реакция аминирования/циклизации, катализируемая комплексами одновалентной меди, что позволило получить

ряд недоступных ранее α -CF₃-замещенных азепин-2-карбоксилатов и азепин-2-фосфонатов.

Теоретическая и практическая значимость исследования определяется высоким потенциалом использования синтезированных производных α -трифторметилсодержащих α -аминокислот в биоорганической и медицинской химии. Так, в ходе исследования были впервые разработаны эффективные синтетические стратегии получения новых α -CF₃- α -аминокислот, производных и аналогов орнитина, лизина и пролина из доступных трифторметилсодержащих алленов и алленинов с использованием дешевых катализаторов на основе одновалентной меди. Кроме того, установлена высокая активность легкодоступных рутениевых каталитических систем в реакции димеризации алленсодержащих аминокислот, открывающая путь к селективному образованию 1,3-метиленциклобутанов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: для **экспериментальных работ** были использованы современные методы физико-химического анализа и спектральных исследований (ЯМР спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализ); экспериментальные данные были получены на сертифицированном оборудовании, согласуются с литературными исследованиями и являются полностью достоверными; **теория** построена на основе анализа литературных данных и полученных экспериментальных зависимостях; **установлено** качественное соответствие результатов автора с данными, приведенными в независимых источниках по данной теме.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: постановке задач, разработке методов синтеза и выполнения синтетической работы, анализе и публикации полученных результатов.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания:

1. Возможен ли контроль над стереохимией реакции [2+2]-циклоприсоединения (имеется в виду E/Z-диастереомерия) с использованием каких-либо дополнительных лигандов или иных способов?
2. Каковы, по мнению автора, перспективы использования N-Ts фрагмента полученного производного пролина?
3. Уточнения по Табл. 1. В чем отличие условий в строках 9 и 12? Почему при 100 °С в диоксане выход заметно падает по сравнению с 90 °С?
4. Схема 3. Выходы продуктов не всегда высоки, конверсия аллена везде указана как 100%, а как обстоит дело с хемоселективностью, т.е. с выходами целевых продуктов в реакционных смесях? Аналогичный вопрос касается и Схемы 4.
5. На С.12 неясность в части использования терминологии [2+2]-циклоприсоединения алленов (голова к голове, голова к хвосту или хвост к хвосту)?
6. По поводу перспектив работы нужно было бы обязательно упомянуть про необходимость в дальнейшем провести биологическое тестирование полученных соединений, поскольку этот аспект неоднократно подчеркивается в разделе «Актуальность» и других местах работы.
7. Можно ли протестировать другие катализаторы (например, трифлат или какие-то другие соли одновалентной меди), а также другие растворители (например, ТГФ, ацетонитрил, ДМФА) для реакций гидроаминирования, когда выходы были недостаточно высоки? Ведь наилучший выход 87% достигнут только один раз, и именно в ходе оптимизации с морфолином.
8. Схема 2.11 – никак не обсуждается различное соотношение Z и E изомеров для соединений 14.

9. Есть определенные несоответствия между описанием соединений 12a-d в Обсуждении результатов (С. 72) и в Экспериментальной части на С. 100 и далее. Речь идет о выделении, выходах и ЯМР спектрах диастереоизомеров и E, Z-изомеров. Например, в спектре ЯМР ^{13}C соединения 12 (существует в виде смеси E, Z-изомеров) приводится 14 сигналов без отнесения и указания интегральной интенсивности. Очевидно, что для двух изомеров сигналы частично совпадают, а частично различаются. Также в экспериментальной части не указано про выделение индивидуальных диастереомеров для соединения 12b.

Соискатель Филиппова А.Н. ответила на задаваемые ей вопросы в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию:

1. Скорее всего, нет, чем да. Теоретически это можно сделать, но нам такие работы неизвестны. При определенном дизайне каталитической системы (структуре лиганда) можно контролировать данный процесс, если проводить параллель с метатезисом олефинов.
2. Если вместо тозильной группы использовать другую арилсульфонильную группу, например, нозильную, которая снимается в более мягких условиях, то можно получить NH-производные. Снятие тозильной группы протекает в жестких условиях, в которых могут быть задействованы другие функциональные группы.
3. Допущена опечатка, в строках 9 было использовано 10 мол.%, а в 12 было использовано 5 мол.%.
4. Во всех реакциях гидроаминирования наблюдалась полная конверсия и селективность, что подтверждается спектрами ^{19}F ЯМР. Более низкие выходы связаны с потерями при очистке с помощью колоночной хроматографии для получения аналитически чистых образцов для их дальнейшей характеристики. Для продуктов с фосфонатной группой всегда наблюдается более низкие выходы, чем с карбоксилатной.

5. При анализе литературы встречаются разные варианты, чаще головой называют атом углерода с более объемным заместителем. По данной терминологии наша реакция идет как хвост к хвосту.
6. Для проведения биологического тестирования полученных соединений в настоящее время ведутся переговоры с медицинским факультетом МГУ.
7. Были протестированы трифлат меди, бромид меди и хлорид меди, но использование $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ оказалось более эффективным. Также в литературе описано использование $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ в гидроаминировании алленамидов.
8. Определенной зависимости в соотношении *Z* и *E* изомеров мы не наблюдали, в основном *Z* изомера было больше или одинаково по количеству с *E* изомером (кроме одного случая).
9. В спектре ЯМР ^{13}C соединения 12d практически все сигналы *Z* и *E* изомеров накладываются друг на друга и отличаются только по сигналу углерода олефина. В случае соединения 12b на ТСХ наблюдали два пятна, которые визуально отличались, и нам удалось частично их разделить с помощью колоночной хроматографии, которые содержали смесь диастереоизомеров, которые, в свою очередь, разделить с помощью колоночной хроматографии не удалось, так как они имеют одинаковый *R_f*.

На заседании 05 октября 2023 года диссертационный совет принял решение за разработку каталитических методов синтеза новых фторсодержащих α -аминокислот, вносящих значительный вклад в развитие органической химии, присудить Филипповой А.Н. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 5 докторов наук по специальности 1.4.3–Органическая химия, участвовавших в заседании из 28 человек, входящих в

состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0 человек,
проголосовали: за – 21, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Заместитель председателя
Диссертационного совета 24.1.161.01.

д.х.н.



Любимов Любимов Сергей Евгеньевич

Ученый секретарь
Диссертационного совета 24.1.161.01.

к.х.н.

Ольшеская Ольшеская Валентина Антоновна

05 октября 2023 г.