

*На правах рукописи*

**ТЕЛЕЖКИН  
АНТОН АЛЕКСЕЕВИЧ**

**ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ АЗИНОВ ВТОРИЧНЫМИ  
ФОСФИНХАЛЬКОГЕНИДАМИ, ИНДУЦИРУЕМОЕ  
ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫМИ АЦЕТИЛЕНАМИ**

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Иркутск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского  
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель

кандидат химических наук  
Волков Павел Анатольевич

Официальные оппоненты

Руссавская Наталья Владимировна,  
доктор химических наук, доцент  
ФГБОУ ВО Иркутский государственный  
университет путей сообщения, кафедра  
техносферной безопасности, профессор

Орел Владимир Борисович,  
кандидат химических наук  
ФГБОУ ВО Иркутский государственный  
университет, лаборатория квантовой  
химии, старший научный сотрудник

Ведущая организация

ФГБУН Институт химической кинетики и  
горения им. В. В. Воеводского СО РАН,  
г. Новосибирск

Защита состоится 25 июня 2019 года в 9 часов на заседании диссертационного  
совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО  
РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке  
Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и на сайте  
<http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу:  
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ученому секретарю диссертационного совета;  
e-mail: [dissovet@irioch.irk.ru](mailto:dissovet@irioch.irk.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» мая 2019 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета, к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Фосфорилированные азины (содержащие в своем составе фосфиновые, халькогенофосфорильные и фосфонатные группы) широко исследуются в настоящее время как эффективные лиганды для востребованных металлокомплексов, прекурсоры фармакологически активных соединений, компоненты для оптоэлектроники и дизайна инновационных материалов, реакционноспособные строительные блоки в органическом и элементоорганическом синтезе. Например, комплексы золота, платины и палладия с фосфинопиридинами и акридинами являются перспективными лекарственными препаратами для лечения онкологических заболеваний, туберкулеза и ВИЧ-инфекций. Фосфорсодержащие хинолины используются как биомиметические модели никотинамидадениндинуклеотида (NADH). Комплексы фосфорилированных азинов с переходными, редкими и благородными металлами эффективно катализируют такие важные процессы в органической химии, как гидратация, алкилирование, карбонилирование и гидроформилирование. Кластеры золота, серебра и иридия с (дифенилфосфино)пиридинами используются как фосфоресцентные реагенты для визуализации ядер живых клеток и для создания органических светодиодов (OLED).

В то же время традиционные методы синтеза фосфорилированных азинов базируются на использовании агрессивных галогенидов фосфора и металлоорганических реагентов и сопровождаются образованием трудно утилизируемых кислых отходов. В связи с этим они обладают рядом существенных недостатков и ограничений и не могут считаться экологически и технологически приемлемыми. Поэтому разработка новых удобных подходов к синтезу фосфорилированных азинов, отвечающих, в частности, современным требованиям парадигмы PASE (Pot, Atom and Step Economy), является актуальной задачей элементоорганической и малотоннажной химии. В настоящей диссертации разработаны новые удобные подходы к синтезу фосфорилированных пиридинов, хинолинов, изохинолинов и акридинов, основанные на реакциях азинов с доступными вторичными фосфинхалькогенидами, протекающих с участием электронодефицитных ацетиленов. Диссертация является логичным продолжением проводимых в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН исследований в области химии фосфинов и фосфинхалькогенидов на основе оригинальных реакций прямого фосфорилирования электрофилов элементарным фосфором в суперосновных системах.

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планами НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Развитие методологии органического и элементоорганического синтеза на базе новых атом-экономных, энергосберегающих и экологических реакций ацетилена и его производных (продуктов газо-, нефте- и углепереработки) с использованием суперосновных реагентов и катализаторов для дизайна прекурсоров лекарственных средств, высокотехнологичных материалов и инновационных продуктов малотоннажной химии» (№ государственной регистрации АААА-А16-116112510005-7). Отдельные разделы работы проводились при государственной поддержке ведущих научных школ (грант НШ-7145.2016.3), а также были поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 15-03-01257а «Консеквентное *N*-винилирование и *C*-фосфорилирование азинов и азолов

системой электронодефицитные ацетилены/вторичные фосфинхалькогениды: новая методология функционализации фундаментальных гетероциклов») и Российским научным фондом (грант № 18-73-10080 «Электрофильные ацетилены как триггеры и окислители в  $S_N^H$ Ag-реакциях азинов с РН-нуклеофилами: развитие химии фосфорилированных азинов»).

**Цель работы.** Разработка оригинальных реакций азинов с вторичными фосфинхалькогенидами и электронодефицитными ацетиленами и синтез на основе этих реакций ранее неизвестных или труднодоступных азинов и дигидроазинов, содержащих халькогенофосфорильные группы.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

- дополнить и проанализировать данные об особенностях и закономерностях трехкомпонентной реакции между замещенными пиридинами, вторичными фосфинхалькогенидами и алкилпропиолатами;
- реализовать и изучить реакцию пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами в присутствии ацилацетиленов;
- осуществить взаимодействие между хинолинами или изохинолинами, вторичными фосфинхалькогенидами и ацилацетиленами;
- изучить поведение акридина в реакции с вторичными фосфинхалькогенидами и электронодефицитными ацетиленами.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Основным итогом проведенных исследований является открытие или развитие некаталитических реакций вторичных фосфинхалькогенидов (фосфиноксиды, -сульфиды и -селениды) с азинами (пиридины, хинолины, изохинолины, акридин) в присутствии электронодефицитных ацетиленов (алкилпропиолаты, терминальные и интернальные ацилацетилены) и создание на основе этих реакций эффективных, экологичных, одностадийных методов синтеза новых фосфорилированных азинов и дигидроазинов.

Показано, что основным направлением взаимодействия пиридина и его замещенных (2-бензил-, 2-, 3- и 4-метилпиридины) с вторичными фосфинхалькогенидами и алкилпропиолатами является реакция фосфорилирования/винилирования пиридинов, приводящая к регио- и стереоселективному образованию (*E*)-*N*-этил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридинов. В случае 4-метилпиридина (самое сильное основание среди изученных пиридинов) и вторичных фосфинсульфидов и фосфинселенидов (более сильные кислоты по сравнению с фосфиноксидами) протекает нуклеофильное присоединение указанных РН-кислот к алкилпропиолатам.

Обнаружено, что в присутствии ацилацетиленов пиридины подвергаются региоселективному кросс-сочетанию с вторичными фосфинхалькогенидами, приводящему к образованию 4-(халькогенофосфорил)пиридинов. Найденная реакция представляет собой новый тип нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце, абсолютной новизной которого является использование в качестве окислителей ацилацетиленов, стереоселективно восстанавливающихся в ходе реакции до соответствующих *E*-алкенов.

На основе доступных исходных соединений (халькогенофосфорилпиридины, соляная и 4-метилбензолсульфоновая кислоты) разработан атом-экономный и технологичный метод синтеза неизвестных ранее гидрохлоридов и тозилатов

халькогенофосфорилпиридинов, обладающих выраженной антимикробной активностью по отношению к неспоровым грамположительным микроорганизмам на примере *Enterococcus durans*.

Продemonстрирован неожиданный некаталитический перенос атома селена от вторичных фосфинселенидов к ацилфенилацетиленам в присутствии воды и на его основе разработан новый удобный подход к формированию связи углерод-селен и синтезу функциональных бис(2-ацилвинил)селенидов.

Впервые реализована реакция хинолинов и изохинолинов с вторичными фосфинхалькогенидами и ацилацетиленами, приводящая к образованию *N*-ацилвинил-2(1)-халькогенофосфорил-1,2-дигидрохинолинов (изохинолинов). Полученные дигидропроизводные стабильны и не подвергаются ароматизации с отщеплением алкена. Различное направление фосфорилирования пиридинов и хинолинов обусловлено зарядовым контролем реакции в случае хинолинов, в то время как для пиридинов основной вклад вносит орбитальный контроль, что подтверждено квантовохимическими расчетами.

Осуществлено некаталитическое фосфорилирование акридина вторичными фосфинхалькогенидами (как в присутствии, так и в отсутствие электронодефицитных ацетиленов) с образованием новых 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов. Найдены условия окисления последних до ароматических 9-фосфорилакридинов.

**Достоверность и надежность полученных результатов** обеспечена использованием современных методов синтеза и анализа синтезированных соединений методами мультитядерной спектроскопии ЯМР, рентгеноструктурного анализа, ИК спектроскопии и элементного анализа.

**Личный вклад автора.** Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял и анализировал эксперименты, участвовал в интерпретации полученных данных, в подготовке и написании публикаций.

**Апробация работы и публикации.** Отдельные результаты настоящей работы были представлены на Всероссийских и Международных конференциях: «V научные чтения, посвященные памяти академика А. Е. Фаворского» (Иркутск, 2017); «Фаворский-2017» (Иркутск, 2017); «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск-Шерегеш, 2018). По материалам диссертации опубликованы 9 статей и тезисы 3 докладов.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 220 страницах текста. Первая глава (литературный обзор) посвящена рассмотрению и анализу существующих подходов к введению фосфорорганических фрагментов в структуру азинов; результаты собственных исследований изложены и обсуждены во второй главе; необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (266 наименований).

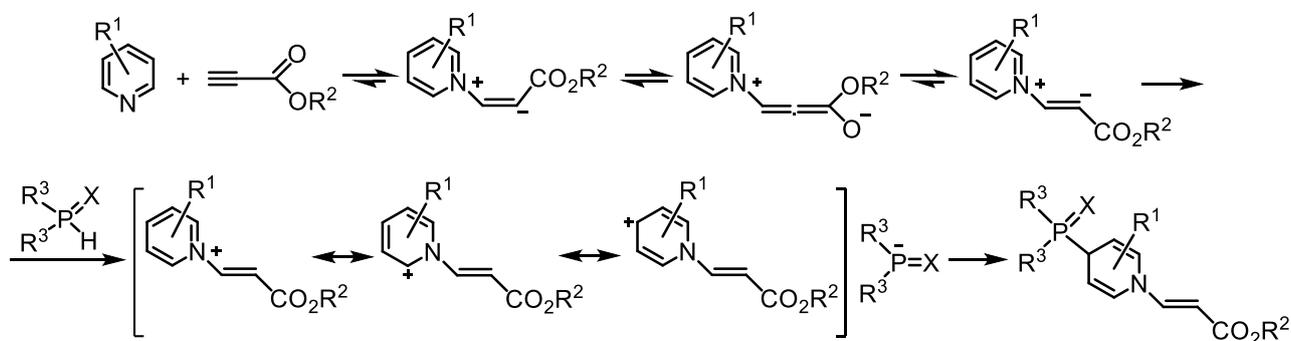
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Реакция 2-, 3- и 4-замещенных пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами и алкилпропиолатами: генерация цвиттер-ионов или протонирование

Недавно академик Б. А. Трофимов и его ученики обнаружили, что пиридин **1** и 2-метилпиридин при обработке алкилпропиолатами и вторичными фосфинхалькогенидами (20–52 °С, 3–8 ч, MeCN), подвергаются стерео-, регио- и хемоселективному фосфорилированию/винилированию, образуя соответствующие (*E*)-*N*-этенил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридины.<sup>1</sup>

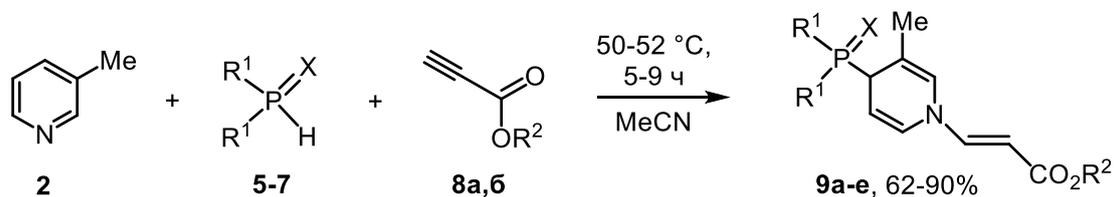
Вероятный механизм этой реакции, протекающей через цвиттер-ионные интермедиаты, обсуждался ранее<sup>1</sup> (Схема 1).

Схема 1



В настоящей работе, развивая эту реакцию, мы изучили ее на примере 3-метил-, 4-метил- и 2-бензилпиридинов **2–4**. 3-Метилпиридин **2** (так же как пиридин и 2-метилпиридин<sup>1</sup>) реагирует с вторичными фосфинхалькогенидами **5–7** и алкилпропиолатами **8a,b** в мягких условиях (50–52 °С, 5–9 ч, MeCN) по схеме C(4)-фосфорилирования и *N*-винилирования, образуя (*E*)-*N*-этенил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридины **9a-e** с выходом 62–90% (Схема 2).

Схема 2



$R^1 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{O}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (**9a**, 90%);  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{O}$ ,  $R^2 = \text{Et}$  (**9b**, 76%);

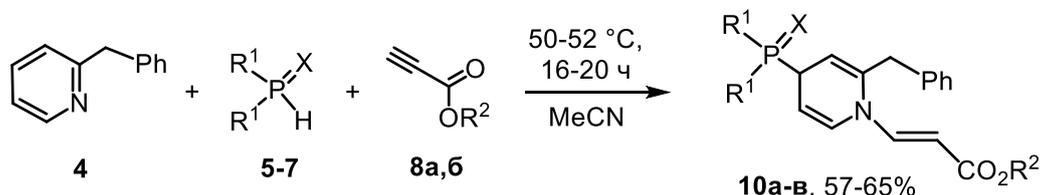
$R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $X = \text{S}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (**9в**, 70%);  $R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $X = \text{S}$ ,  $R^2 = \text{Et}$  (**9г**, 62%);

$R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $X = \text{Se}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (**9д**, 62%);  $R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $X = \text{Se}$ ,  $R^2 = \text{Et}$  (**9е**, 63%)

<sup>1</sup> N. K. Gusarova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, S. N. Arbuzova, K. O. Khrapova, A. I. Albanov, V. I. Smirnov, T. N. Borodina, B. A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4804–4806.

В данных условиях 2-бензилпиридин **4** (т.е. пиридин с объемным заместителем) оказался менее реакционноспособным. Продукты фосфорилирования/винилирования **10а-в** образуются за 16–20 ч (против 5–9 ч в случае пиридина **2**) с выходом 57–65% (Схема 3).

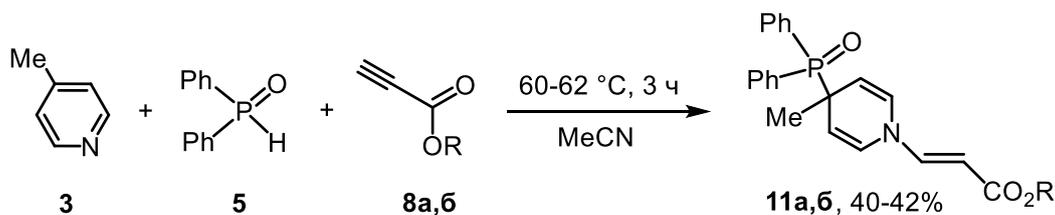
Схема 3



$R^1 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{O}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (**10a**, 64%);  $R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $X = \text{Se}$ ,  $R^2 = \text{Me}$  (**10b**, 65%);  
 $R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ ,  $X = \text{Se}$ ,  $R^2 = \text{Et}$  (**10в**, 57%)

4-Метилпиридин **3**, несмотря на наличие заместителя в положении 4, реагирует с дифенилфосфиноксидом **5** и алкилпропиолатами **8а,б** (60–62 °С, 3 ч, MeCN) регио- и стереоселективно, неожиданно образуя C(4)-фосфорилированные (*E*)-*N*-этенил-1,4-дигидропиридины **11а,б**, хотя и с более низким выходом (40–42%) (Схема 4).

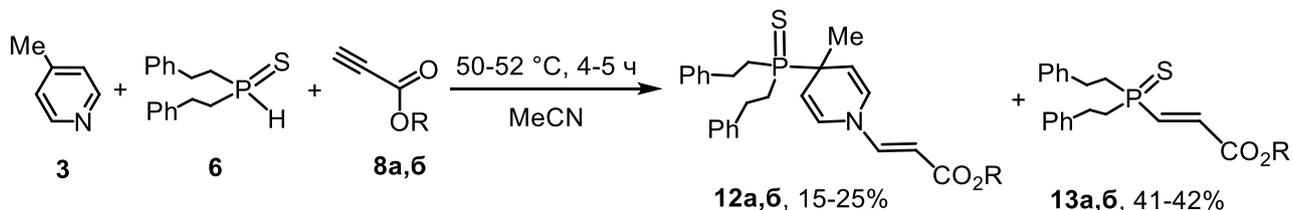
Схема 4



$R = \text{Me}$  (**8a**, **11a**);  $R = \text{Et}$  (**8b**, **11b**)

Трехкомпонентное взаимодействие бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **6** с 4-метилпиридином **3** и пропиолатами **8а,б** (50–52 °С, 4–5 ч) активно сопровождается нуклеофильным моноприсоединением этого РН-адденда к тройной связи; при этом выход (*E*)-*N*-этенил-4-тиофосфорил-1,4-дигидропиридинов **12а,б** и аддуктов **13а,б** составляет 15–25% и 41–42% соответственно (Схема 5).

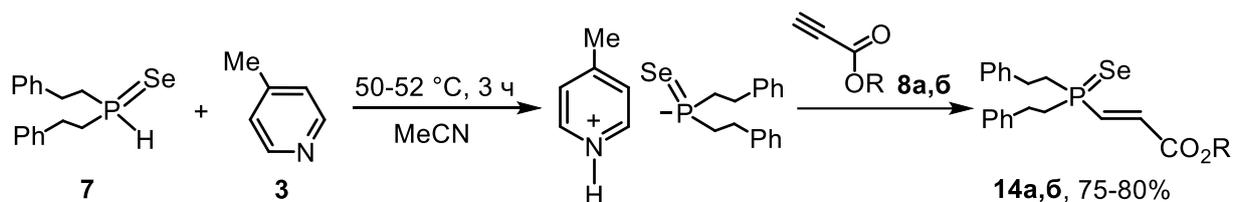
Схема 5



$R = \text{Me}$  (**8a**, **12a**, **13a**);  $R = \text{Et}$  (**8b**, **12b**, **13b**)

В аналогичных условиях бис(2-фенилэтил)фосфинселенид **7** не вступает в трехкомпонентную реакцию с 4-метилпиридином **3** и алкилпропиолатами **8а,б**, а образует исключительно моноаддукты **14а,б** с выходом 75–80% (Схема 6).

Схема 6



R = Me (**8a**, **14a**); Et (**8b**, **14b**)

Таким образом, реакция пиридина **1** и его замещенных **2–4** с вторичными фосфинхалькогенидами **5–7** и алкилпропиолатами **8a,b** имеет общий характер и, как правило, протекает по Схеме 1 с образованием (*E*)-*N*-этенил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридинов.

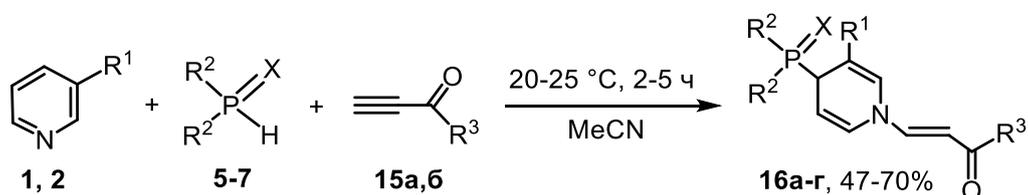
Протонирование пиридина вторичным фосфинхалькогенидом с последующим нуклеофильным присоединением халькогенофосфорильного аниона к алкилпропиолату наблюдается только в случае более основного пиридина **3** и более кислых вторичных фосфинхалькогенидов **6, 7** (Схемы 5, 6).

## 2. Ацилацетилены в реакциях с вторичными фосфинхалькогенидами и азинами

### 2.1. Ацилацетилены как инициаторы (триггеры) окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с пиридинами: новая разновидность $S_N^H Ag$ реакции

Реакция пиридинов **1, 2** с вторичными фосфинхалькогенидами **5–7** и терминальными ацилацетиленами **15a,b** протекает по схеме фосфорилирования/винилирования с образованием (*E*)-*N*-ацилэтенил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридинов **16a-г** (Схема 7). Неожиданно оказалось, что, в отличие от алкилпропиолатов, данные дигидропиридины легко (при нагревании или хранении) ароматизируются в соответствующие 4-(халькогенофосфорил)пиридины, отщепляя *E*-алкен.

Схема 7

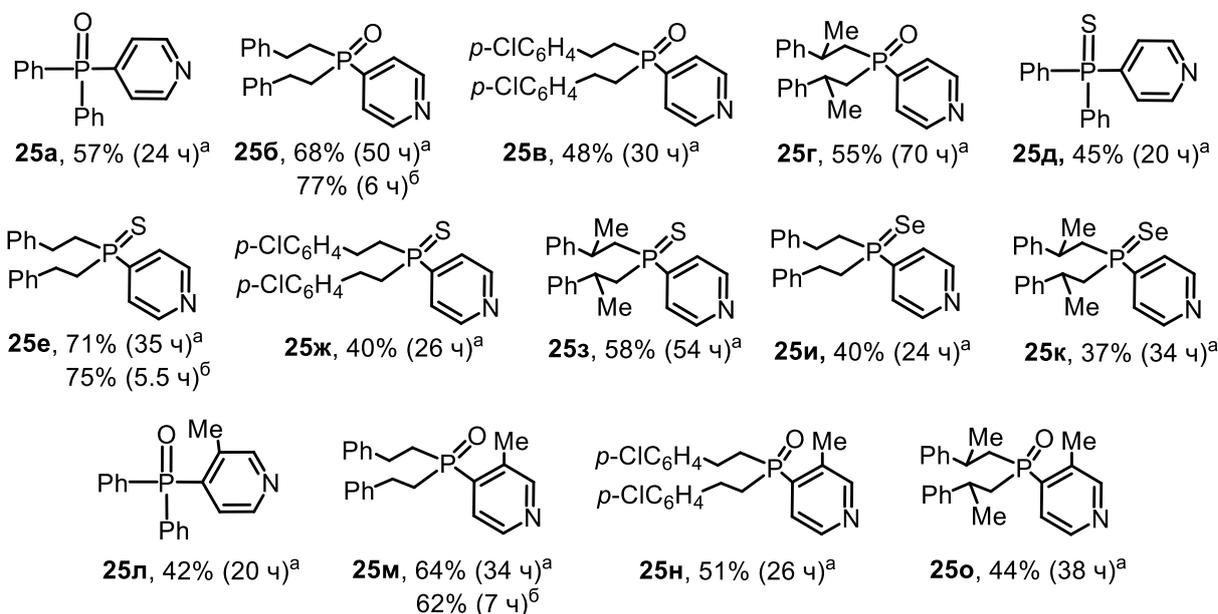
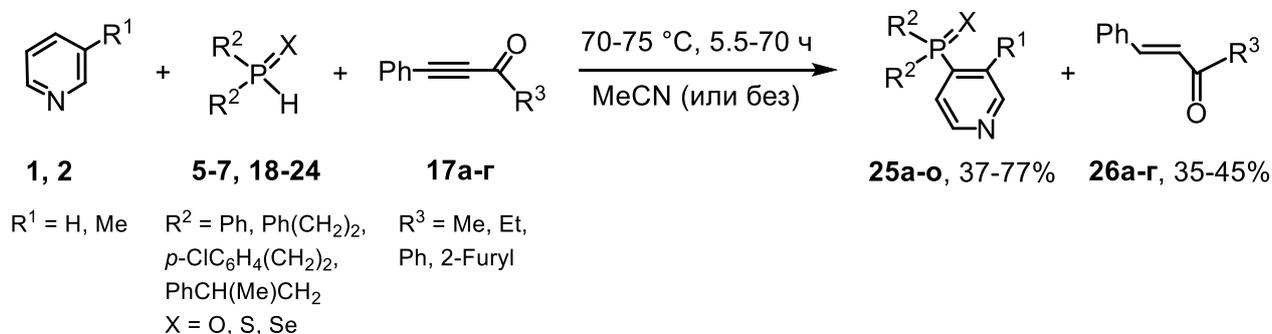


R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, X = O, R<sup>3</sup> = Ph (**16a**, 67%); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph, X = O, R<sup>3</sup> = 2-Furyl (**16b**, 47%); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = S, R<sup>3</sup> = 2-Furyl (**16в**, 61%); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = Se, R<sup>3</sup> = 2-Furyl (**16г**, 70%)

Показано, что интернальные ацилфенилацетилены **17a-г** инициируют реакцию кросс-сочетания между вторичными фосфинхалькогенидами **5–7, 18–24** и пиридинами **1, 2** с образованием 4-(халькогенофосфорил)пиридинов **25a-о** с выходом

до 77% (Схема 8). Ожидаемые фосфорилированные (*N*)-этилендигидропиридины в реакционной смеси не обнаружены. Ацилацетилены в этом процессе выступают в качестве окислителей, восстанавливаясь до соответствующих алкенов *E*-конфигурации **26а-г** (халконов), выход которых 35–45%.

Схема 8

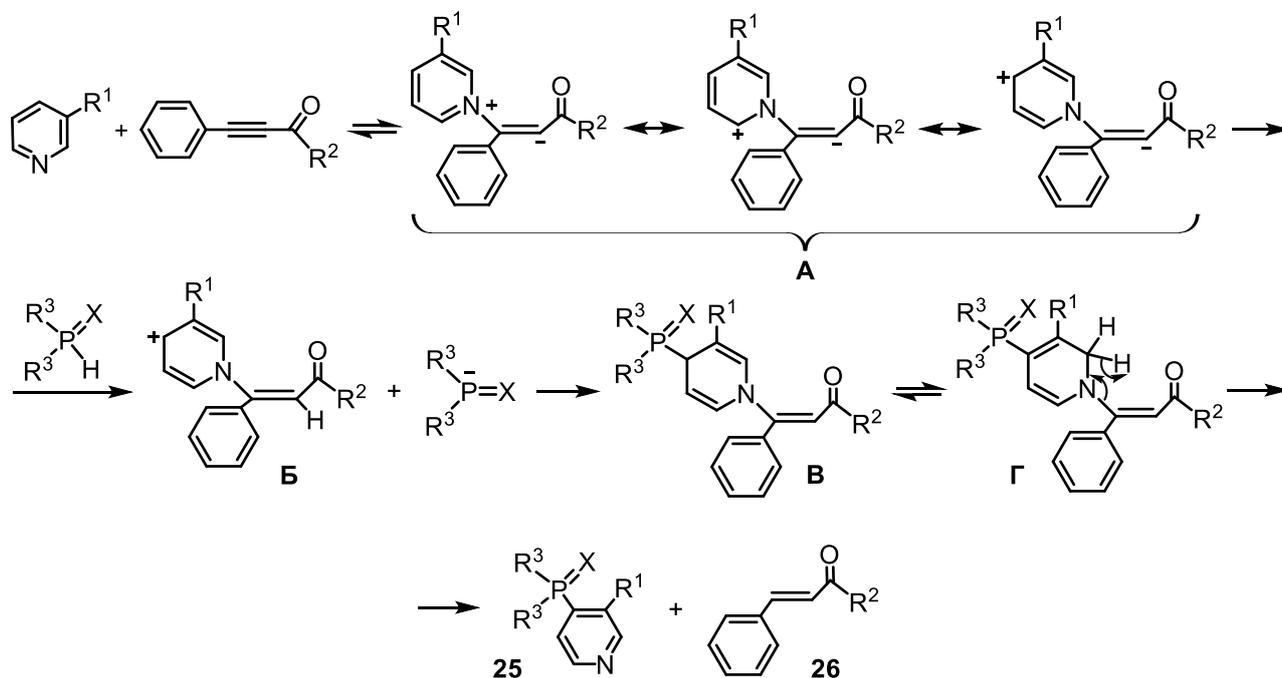


<sup>а</sup> В MeCN; <sup>б</sup> Без растворителя.

Механизм кросс-сочетания, вероятно, включает обратимое формирование 1,3-диполя (интермедиат **A**) в результате нуклеофильной атаки атома азота пиридина на тройную связь ацилацетилена (Схема 9). Карбанионный центр интермедиата **A** нейтрализуется протоном фосфинхалькогенида и образующийся фосфорцентрированный анион присоединяется в положение 4 карбокатиона **B** с формированием промежуточного дигидропиридина **B**. Селективная атака положения 4, а не положения 2 обусловлена стерическим экранированием обоих  $\alpha$ -положений в пиридине: фенильным заместителем с одной стороны и ацилэтильной группой с другой. Элиминирование *E*-ацилфенилэтиленов **26** от находящихся в прототропном равновесии интермедиатов **B**⇌**Г** завершает образование продуктов кросс-сочетания **25**. Процесс элиминирования носит, вероятно, согласованный характер: разрыв связи углерод-азот в интермедиате **Г** сопровождается одновременным переносом гидрид-аниона из положения 2 дигидропиридинового цикла на возникающий карбокатион в

четырёхчленном переходном состоянии. Формально данная реакция кросс-сочетания представляет собой региоселективное нуклеофильное замещение водорода в пиридиновом кольце на халькогенофосфорильный фрагмент.

Схема 9

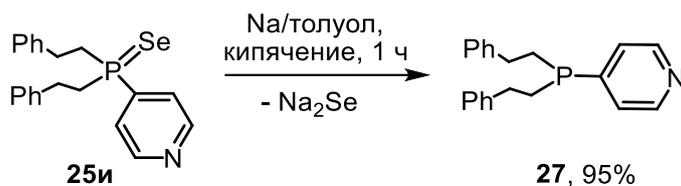


Вторичные фосфинсульфиды в данном процессе более реакционноспособны по сравнению с фосфиноксидами, что связано, вероятно, с большей РН-кислотностью первых. Как следствие, повышается легкость протонирования карбанионного центра 1,3-диполя **A** (Схема 9) и, соответственно, уменьшается время реакции. Значительное снижение выхода продуктов кросс-сочетания в случае использования вторичных фосфинселенидов объясняется побочной реакцией селенирования ацилфенилацетиленов, приводящей к функциональным дивинилселенидам (см. раздел 2.3).

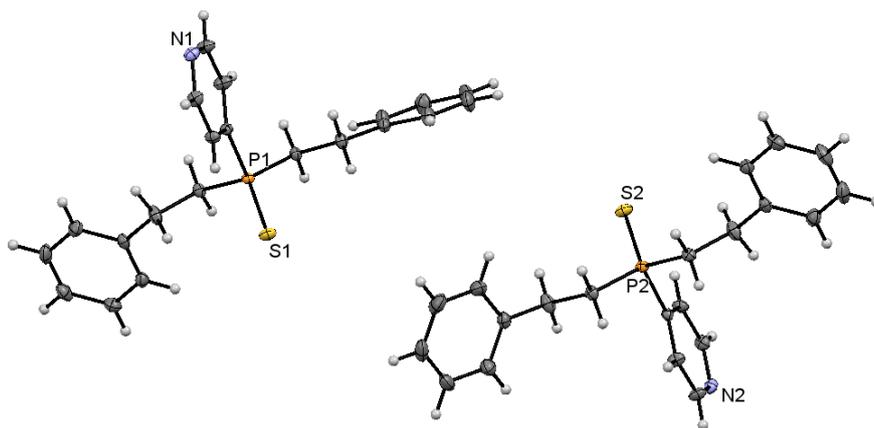
Повышенная основность 3-метилпиридина (рК<sub>а</sub> 5.68) по сравнению с пиридином (рК<sub>а</sub> 5.23) приводит к увеличению концентрации соответствующих 1,3-диполей **A** и, следовательно, сокращению времени реакции. 2- и 4-Метилпиридины ввести в указанную реакцию кросс-сочетания с вторичными фосфинхалькогенидами не удалось вследствие того, что у первого в положении 2 отсутствует атом водорода, который требуется для образования четырехчленного переходного состояния (Схема 9, интермедиат **Г**), тогда как в 4-метилпиридине положение 4 занято заместителем.

Важно, что синтезированные халькогенофосфорилпиридины **25** могут быть легко восстановлены до соответствующих фосфинов. Так, бис(2-фенилэтил)фосфинопиридин **27** получен с выходом 95% простым восстановлением металлическим натрием (кипячение, толуол) соответствующего селенофосфорилпиридина **25и** (Схема 10).

### Схема 10



Строение фосфорилированных пиридинов **25** доказано с помощью методов ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>31</sup>P, <sup>77</sup>Se) и ИК спектроскопии, а также подтверждено данными РСА (для соединения **25е**, Рисунок 1).



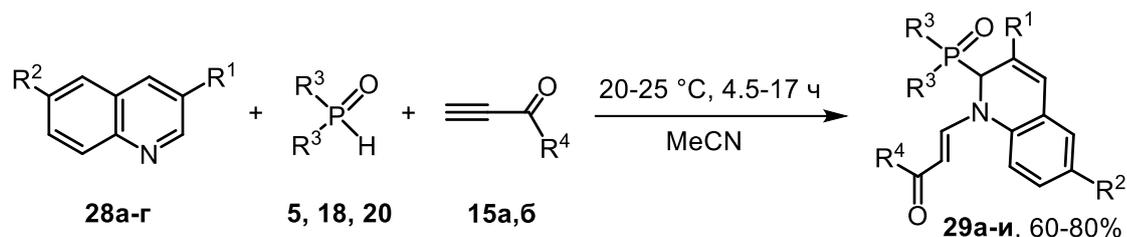
**Рисунок 1.** Молекулярная структура 4-[бис(2-фенилэтил)тиофосфорил]пиридина **25е**.

Таким образом, мы обнаружили, что пиридины легко и эффективно вступают в реакцию кросс-сочетания с вторичными фосфинхалькогенидами в присутствии ацилацетиленов, образуя соответствующие 4-(халькогенофосфорил)пиридины. Разработанная реакция представляет собой новую разновидность нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце, в которой электронодефицитный ацетилен играет роль триггера и окислителя, восстанавливаясь до соответствующего *E*-алкена. Полученные фундаментальные данные вносят существенный вклад в изучение и понимание механизмов S<sub>N</sub><sup>H</sup> реакций.

## 2.2. Восстановительное введение фосфинхалькогенидов в хинолиновый фрагмент, инициируемое ацилацетиленами

В продолжение настоящего исследования нами была предпринята попытка распространить разработанную S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ag реакцию (см. раздел 2.1) на хинолины и изохинолины. Однако реакция хинолинов **28а-г**, вторичных фосфинооксидов **5**, **18**, **20** и терминальных ацилацетиленов **15а,б** протекает без катализатора при комнатной температуре с образованием соответствующих *N*-ацилвинил-2-фосфорил-1,2-дигидрохинолинов **29а-и**, которые оказываются стабильными и не подвергаются ароматизации с отщеплением алкена. Препаративный выход соединений **29** составляет 60–80% (Схема 11).

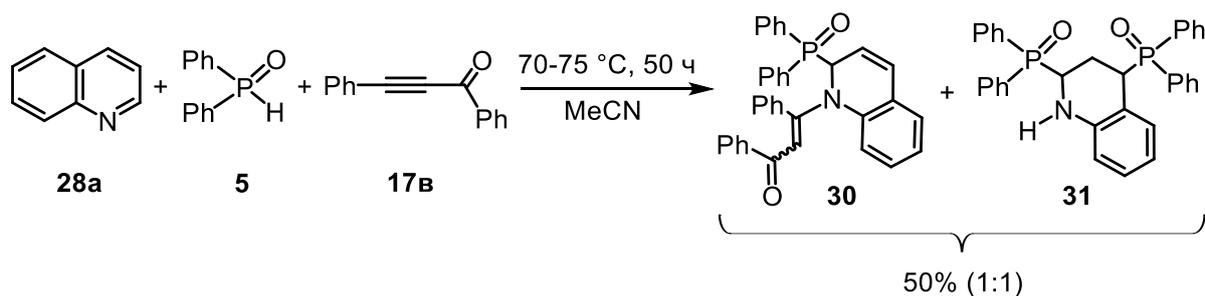
### Схема 11



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Ph}$  (**29a**, 75%);  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Ph}, \text{R}^4 = 2\text{-Furyl}$  (**29б**, 78%);  
 $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Ph}, \text{R}^4 = 2\text{-Furyl}$  (**29в**, 80%);  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{Ph}, \text{R}^4 = 2\text{-Furyl}$  (**29г**, 76%);  
 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OMe}, \text{R}^3 = \text{Ph}, \text{R}^4 = 2\text{-Furyl}$  (**29д**, 74%);  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{R}^4 = \text{Ph}$  (**29е**, 70%);  
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{R}^4 = 2\text{-Furyl}$  (**29ж**, 75%);  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{R}^4 = 2\text{-Furyl}$  (**29з**, 77%);  
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{PhCH}(\text{Me})\text{CH}_2, \text{R}^4 = \text{Ph}$  (**29и**, 60%)

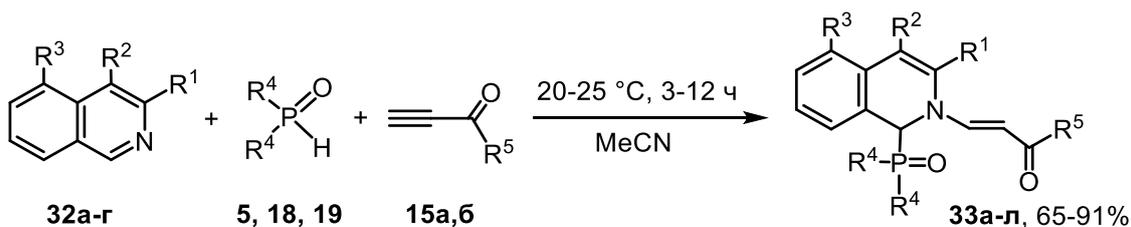
Реакция хинолина **28a** с дифенилфосфиноксидом **5** и бензоилфенилацетиленом **17в** требует нагревания исходных реагентов до 70–75 °С в течение 50 ч и приводит к образованию смеси (1 : 1) целевого *N*-бензоилвинил-2-дифенилфосфорил-1,2-дигидрохинолина **30** и 2,4-бис(дифенилфосфорил)тетрагидрохинолина **31** (Схема 12). Последний также практически количественно образуется при нагревании фосфиноксида **5** с хинолином (70 °С, 18 ч).

### Схема 12



Ряд синтезированных соединений расширен за счет введения в реакцию с вторичными фосфиноксидами **5, 18, 19** и ацилацетиленами **15a,б** изохинолинов **32a-г**. В аналогичных условиях этот процесс реализуется за меньшее время (3–12 ч) и гораздо эффективнее по сравнению с их хинолиновыми аналогами: препаративный выход соответствующих *N*-ацилвинил-1-фосфорил-1,2-дигидроизохинолинов **33a-л** составляет 65–91% (Схема 13).

### Схема 13



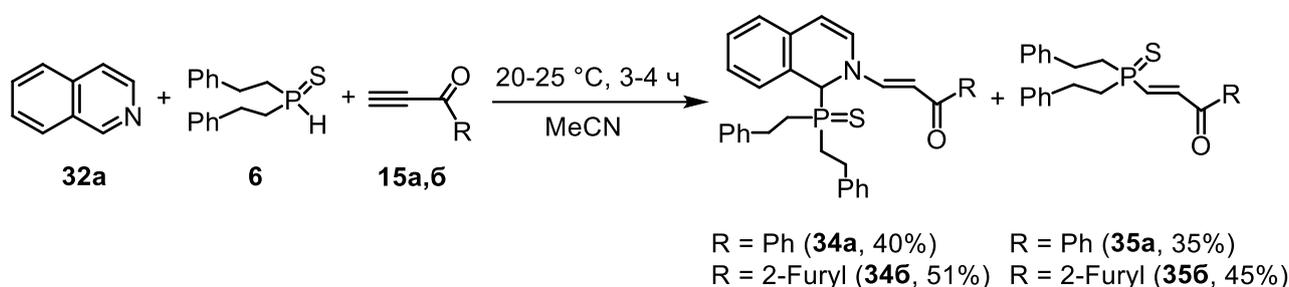
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Br}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{NO}_2;$   
 $\text{R}^4 = \text{Ph}, \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, p\text{-ClC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2; \text{R}^5 = \text{Ph}, 2\text{-Furyl}$

11 примеров

Реакция в случае изохинолинов и терминальных ацилацетиленов также является строго регио- и стереоселективной: фосфорильный фрагмент присоединяется только в положение 1 изохинолинового цикла, а ацилэтенильная группа находится в *E*-конфигурации. Заместители в изохинолиновом кольце оказывают незначительное влияние на время реакции. Самый медленный процесс (10, 12 ч) наблюдается для 4-бром- и 5-нитроизохинолинов **32в,г** в сочетании с более объемным бис(2-фенилэтил)фосфиноксидом **18**, т.е. реакция ускоряется с увеличением основности изохинолина и уменьшением размера стерически объемных заместителей при атоме фосфора во вторичном фосфиноксиде.

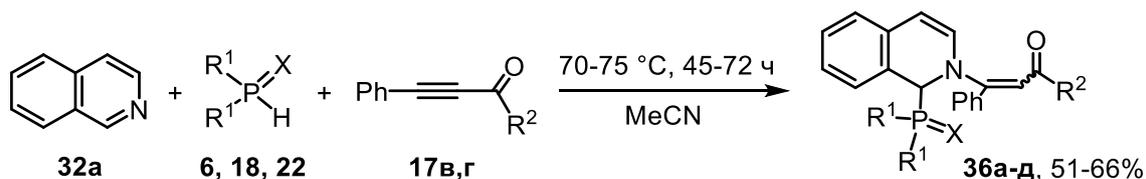
В случае бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида **6** наряду с ожидаемыми *N*-ацилвинил-1-фосфорилированными дигидроизохинолинами **34а,б** в реакционной смеси также, в близком к эквимольному соотношении, образуются моноаддукты **35а,б** вторичного фосфинсульфида **6** к ацилацетиленам **15а,б** (Схема 14). Препаративный выход продуктов **34** и **35** составляет 40–51 и 35–45% соответственно.

Схема 14



Ключевая роль стерического фактора в тандемном фосфорилировании/винилировании хинолинов становится очевидна при введении в реакцию с изохинолином **32а** и вторичными фосфинхалькогенидами **6**, **18**, **22** интернальных ацилацетиленов **17в,г** (Схема 15).

Схема 15



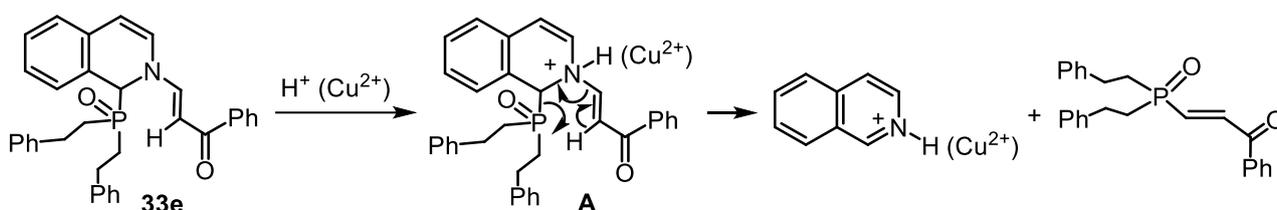
$R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ , X = O,  $R^2 = \text{Ph}$  (**36а**, 51%);  $R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ , X = O,  $R^2 = 2\text{-Furyl}$  (**36б**, 65%);  
 $R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ , X = S,  $R^2 = \text{Ph}$  (**36в**, 62%);  $R^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2$ , X = S,  $R^2 = 2\text{-Furyl}$  (**36г**, 66%);  
 $R^1 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2$ , X = S,  $R^2 = 2\text{-Furyl}$  (**36д**, 60%)

Даже при более высокой температуре (70–75 °С) целевые 1,2-дигидроизохинолины **36а-д** образуются гораздо медленнее (~ в 10 раз) по сравнению с терминальными ацетиленами. Хотя региоселективность тандемного присоединения сохраняется, однако его стереоселективность при этом изменяется. Так, во всех случаях реакционная смесь содержит главным образом *Z*-изомеры (70–75%), однако после выделения целевых *N*-ацилвинил-1-фосфорилдигидроизохинолинов **36** методом колоночной хроматографии содержание соответствующего *E*-изомера увеличивается

до 60%, т. е. *Z*-изомер является кинетическим продуктом реакции. В данном случае также не происходит ароматизации промежуточных фосфорилированных 1,2-дигидроизохинолинов с отщеплением соответствующего алкена и образованием халькогенофосфорилизохинолина.

Попытка провести окисление *N*-ацилвинил-1-бис(2-фенилэтил)фосфорил-1,2-дигидроизохинолина **33e** приводит к образованию исходного изохинолина **32a** и бис(2-фенилэтил)фосфиноксида **18**. Эта обратная ароматизация протекает как при нагревании (105–110 °С), так и в присутствии кислот (CF<sub>3</sub>COOH, 20–25 °С, 3 ч; CH<sub>3</sub>COOH, 70–75 °С, 20 ч) или галогенидов меди (CuBr<sub>2</sub>, CuI). В последнем случае наряду с исходным вторичным фосфиноксидом **18** в реакционной смеси образуется нерастворимый комплекс CuBr<sub>2</sub> с изохинолином и моноаддукт фосфиноксида **18** по тройной связи исходного ацилацетилена **15a**. Легкость обратной ароматизации фосфорилированных дигидроизохинолинов, очевидно, вызвана вицинальным расположением фосфорильной и ацилэтенильной групп, что в результате облегчает элиминирование обоих фрагментов от фосфорилдигидроизохинолина через шестичленное промежуточное переходное состояние **A** (Схема 16).

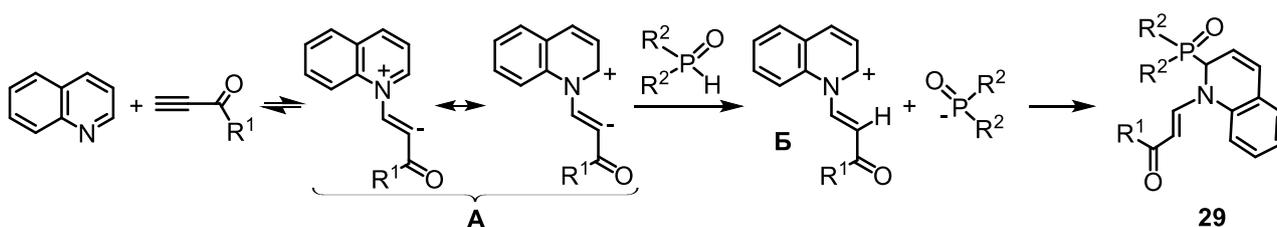
Схема 16



При использовании таких окислителей, как хлоранил или DDQ, происходит аналогичная обратная ароматизация с образованием изохинолинов и аддуктов вторичного фосфиноксида по карбонильной группе соответствующих хинонов.

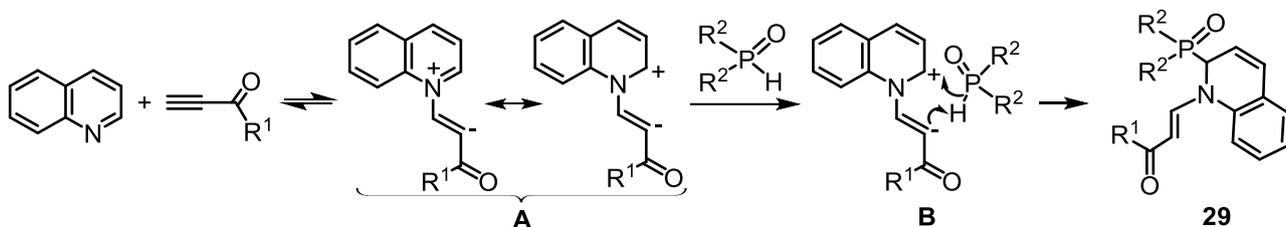
Вероятная схема исследуемой реакции предполагает, что движущей силой процесса является активация хинолинового цикла в 1,3(4)-диполярном интермедиате **A** за счет обратимой нуклеофильной атаки атома азота хинолинов (изохинолинов) на тройную связь ацилацетиленов. При этом последние играют роль активатора (триггера) для последующего тандемного присоединения. Перенос водорода от молекулы вторичного фосфиноксида на карбанионный центр интермедиата **A** в результате приводит к образованию карбкатиона **Б**, который далее присоединяет фосфорцентрированный анион в положение 2(1) (изо)хинолинового фрагмента, образуя целевой фосфорилированный дигидро(изо)хинолин (Схема 17).

Схема 17



Альтернативная схема тандемного *C*-фосфорилирования/*N*-винилирования может включать вероятное шестичленное циклическое переходное состояние **B** (Схема 18). Образование последнего вызвано 1,2-расположением ацилэтенильной и халькогенофосфорильной групп, которое также может быть причиной легкости обратной ароматизации 1,2-дигидропроизводных, приводящей к исходным хинолину (изохинолину) и вторичному фосфиноксиду (Схема 16).

Схема 18



Изохинолины ( $pK_a$  5.46) в реакциях с вторичными фосфиноксидами и ацилацетиленами обладают более высокой реакционной способностью по сравнению с хинолинами. По-видимому, более низкая основность последних ( $pK_a$  4.93) приводит к уменьшению концентрации 1,3(4)-диполярных интермедиатов **A** и, как следствие, увеличению общего времени реакции.

Региоселективность реакции хорошо объясняется зарядовым фактором. Поскольку в  $\alpha$ -положении промежуточного катиона хинолиния (изохинолиния) ожидаемое значение положительного заряда максимально, то атака фосфорцентрированного аниона направлена именно туда.

Проведенные квантовохимические расчеты<sup>†</sup> (HF/6-311G\*\*//B3LYP/6-311G\*\*) показывают, что в промежуточных карбокатионах как для пиридина (Схема 9, интермедиат **B**), так и для хинолина (Схема 17, интермедиат **B**)  $\alpha$ -положение имеет положительный заряд (0.21 и 0.26 соответственно), тогда как  $\gamma$ -положение практически нейтрально (-0.01 и 0.04 соответственно). Однако локализация низшей вакантной молекулярной орбитали (НВМО) в  $\gamma$ -положении карбокатиона пиридина значительно выше по сравнению с  $\alpha$ -положением (0.47 и 0.26 соответственно). Следовательно, нуклеофильная атака на пиридиниевый карбокатион контролируется не зарядовым, а орбитальным фактором. В то же время для хинолина локализация НВМО в  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положениях отличается незначительно (0.42 и 0.58 соответственно), поэтому в данном случае решающий вклад вносит именно зарядовый контроль, что хорошо согласуется с экспериментом.

В результате показано, что хинолины и изохинолины реагируют с ацилацетиленами и вторичными фосфинхалькогенидами без катализатора в мягких условиях с региоселективным образованием ранее неизвестных *N*-ацилвинил-2(1)-халькогенофосфорил-1,2-дигидро(изо)хинолинов. В отличие от пиридинов, полученные дигидропроизводные стабильны и не отщепляют ацилэтенильный фрагмент. Различная региоселективность процесса объяснена с помощью квантовохимических расчетов: для хинолинов реализуется зарядовый контроль реакции, а для пиридинов основной вклад вносит орбитальный контроль.

<sup>†</sup> Квантовохимические расчеты выполнены Белоголовой А. М.

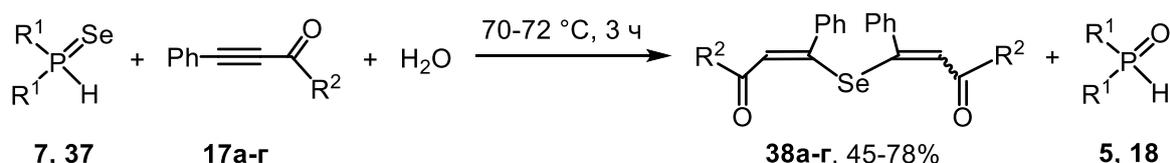
### 2.3. Некаталитическое селенилирование ацилацетиленов вторичными фосфинселенидами в воде: короткий путь к бис(2-ацилвинил)селенидам

В разработанной нами реакции кросс-сочетания (см. раздел 2.1) выходы целевых фосфорилированных пиридинов в случае фосфинселенидов значительно ниже, чем для соответствующих оксидов и сульфидов (Схема 8, ср. соединения **25б**, **25е** и **25и**). Помимо селенофосфорилпиридинов в реакционной смеси зафиксированы (до 30%, данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{77}\text{Se}$ ) функциональные бис(2-ацилвинил)селениды.

Указанные дивинилселениды становятся основными продуктами реакции при исключении из нее пиридина. Процесс протекает как в коммерческом ацетонитриле (содержащем следовые количества воды), так и без органического растворителя в присутствии десятикратного избытка воды.

Так, ацилацетилены **17а-г** реагируют с бис(2-фенилэтил)- **7** и дифенилфосфинселенидом **37** в мягких условиях (без катализатора,  $\text{H}_2\text{O}$ , 70–72 °С, 3 ч), образуя *Z,Z*- и *E,Z*-изомеры бис(2-ацилвинил)селенидов **38а-г** с препаративным выходом 45–78% (Схема 19). В реакционной смеси также идентифицированы соответствующие вторичные фосфиноксиды **5** и **18**. *E,E*-изомеры дивинилселенидов **38** нами не обнаружены.

Схема 19



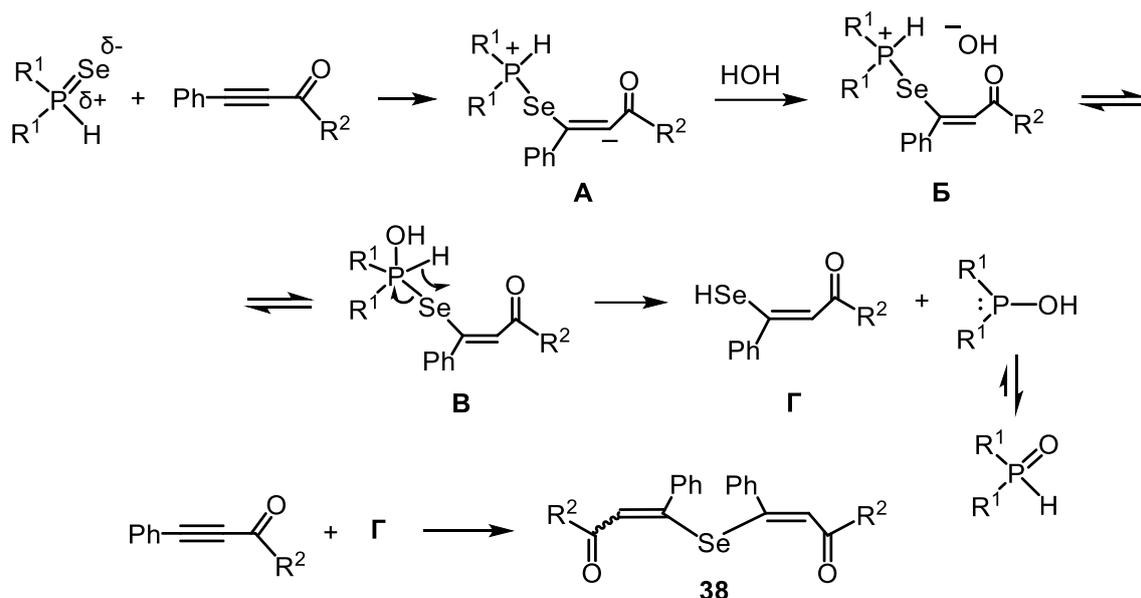
$\text{R}^1 = \text{Ph}$  (**37**, **5**),  $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$  (**7**, **18**)

$\text{R}^2 = \text{Me}$  (**17а**, **38а**),  $\text{Et}$  (**17б**, **38б**),  $\text{Ph}$  (**17в**, **38в**), 2-Furyl (**17г**, **38г**)

В отсутствие воды найденная реакция не реализуется. Данный факт указывает на то, что вода является не только растворителем, но и реагентом. Проведение реакции в ацетонитриле в конечном счете нецелесообразно, поскольку требует большего времени (20 ч) при сопоставимом выходе продуктов.

Схема реакции, вероятно, включает нуклеофильное присоединение вторичного фосфинселенида к тройной связи ацилацетилена (с участием атома селена, несущего частичный отрицательный заряд). Карбанионный центр образующегося при этом цвиттер-иона **А** нейтрализуется протоном воды, а возникающий гидроксид-анион атакует атом фосфора в катионе фосфония **Б** с образованием функционализированного фосфорана **В**. Одновременное расщепление связи фосфор-селен и формирование связи селен-водород приводит к образованию соответствующего вторичного фосфиноксида и винилселенола **Г**. Последний, реагируя еще с одной молекулой ацилацетилена, завершает образование целевого бис(2-ацилвинил)селенида **38** (Схема 20).

Схема 20



Таким образом, обнаруженный некаталитический перенос атома селена от вторичных фосфинселенидов к ацилацетиленам в присутствии воды представляет собой новый удобный подход к формированию связи углерод-селен и синтезу ранее неизвестных или труднодоступных функциональных бис(2-ацилвинил)селенидов – реакционноспособных строительных блоков для синтеза прекурсоров селенсодержащих лекарственных средств, лигандов для металлокомплексных катализаторов и материалов для микроэлектроники.

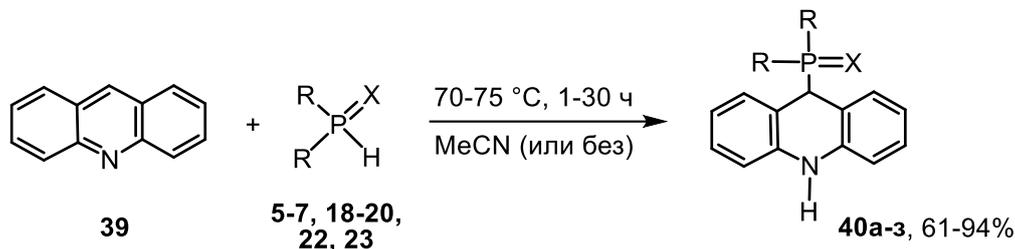
### 3. Некаталитическое фосфорилирование акридина вторичными фосфинхалькогенидами: нуклеофильное присоединение или $S_N^HAg$ реакция

Реакция акридина **39** с вторичными фосфинхалькогенидами **5–7**, **18–20**, **22**, **23** в присутствии алкилпропиолатов **8** или ацилацетиленов **15**, **17** не протекает ни по схеме фосфорилирования/винилирования, ни по схеме окислительного кросс-сочетания. Неожиданно реализуется нуклеофильное присоединение вторичных фосфинхалькогенидов в положения 9 и 10 акридина с образованием 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов **40а-з** с выходом 61–94%, тогда как ацетилен остается непрореагировавшим (Схема 21). Дигидроакридины **40** не окисляются до ароматических фосфорилированных производных даже при нагревании с бензоилфенилацетиленом **17в** при 160 °С в течение 20 ч. В этих условиях происходит отщепление фосфинхалькогенида с образованием акридина и аддукта фосфинхалькогенида с бензоилфенилацетиленом.

Выходы продуктов **40** и время реакции значительно зависят от структуры заместителя и природы халькогена в фосфинхалькогенидах: в случае более стерически объемных заместителей наблюдаются более низкие выходы и более длительное время реакции. При этом эффективность реакции уменьшается в ряду  $Se > S > O$ . Поскольку  $pK_a$ -кислотность фосфинхалькогенидов понижается в том же

порядке, это означает, что протон оказывает ускоряющее действие на процесс присоединения.

### Схема 21

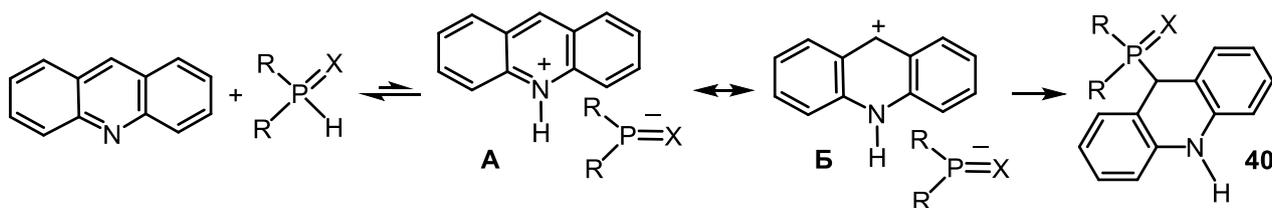


R = Ph, X = O (**40а**, 89%<sup>а</sup>, 94%<sup>б</sup>); R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = O (**40б**, 83%<sup>а</sup>, 90%<sup>б</sup>);  
 R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = O (**40в**, 82%<sup>а</sup>); R = PhCH(Me)CH<sub>2</sub>, X = O (**40г**, 70%<sup>а</sup>);  
 R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = S (**40д**, 87%<sup>а</sup>, 92%<sup>б</sup>); R = *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = S (**40е**, 85%<sup>а</sup>);  
 R = PhCH(Me)CH<sub>2</sub>, X = S (**40ж**, 61%<sup>а</sup>); R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, X = Se (**40з**, 88%<sup>а</sup>, 94%<sup>б</sup>)

<sup>а</sup> В MeCN; <sup>б</sup> Без растворителя.

Устойчивость акридина к одностадийной S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar реакции в присутствии электронодефицитных ацетиленов можно объяснить стерическими препятствиями для приближения молекулы ацетилена к атому азота, которые создают два соседних бензольных кольца. В то же время протон как конкурентный электрофил может легко атаковать электронную пару акридинового азота. Поэтому присоединение фосфинхалькогенидов к акридину, вероятно, инициируется равновесным образованием солеподобного интермедиата **A**, в котором положительный заряд на атоме азота частично переносится в положение 9 резонансной структуры **B** (Схема 22). Халькогенофосфорильный анион, возникающий при диссоциации этого промежуточного соединения, атакует положение 9, образуя конечные аддукты **40**.

### Схема 22

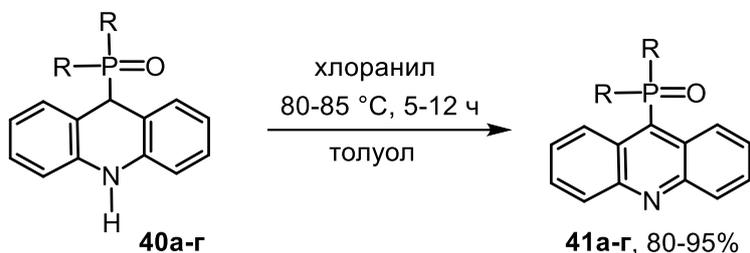


Ключевая роль протона в этом механизме подтверждается тем фактом, что эффективность реакции (выходы и продолжительность процесса) повышается для более кислых фосфинхалькогенидов. Углеводородный аналог акридина, антрацен, который не может протонироваться в указанных условиях, не присоединяет бис(2-фенилэтил)фосфинульфид **6**. Важность стерических требований для атаки вторичных фосфинхалькогенидов в положение 9 также подтверждается тем, что более высокие выходы и более короткое время реакции наблюдаются для менее объемных фосфинхалькогенидов, и наоборот (Схема 21).

Целевая S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar реакция в конечном итоге завершается окислением соответствующих дигидроакридинов **40а-г** хлоранилом (80–85 °С, толуол). При этом

получены ароматические 9-фосфорилакридины **41а-г** практически с количественными выходами (Схема 23). Пригодными для этой реакции являются только фосфорильные производные ( $X = O$ ), тогда как тио- и селено- аналоги ( $X = S, Se$ ) дают в тех же условиях смесь трудно идентифицируемых продуктов.

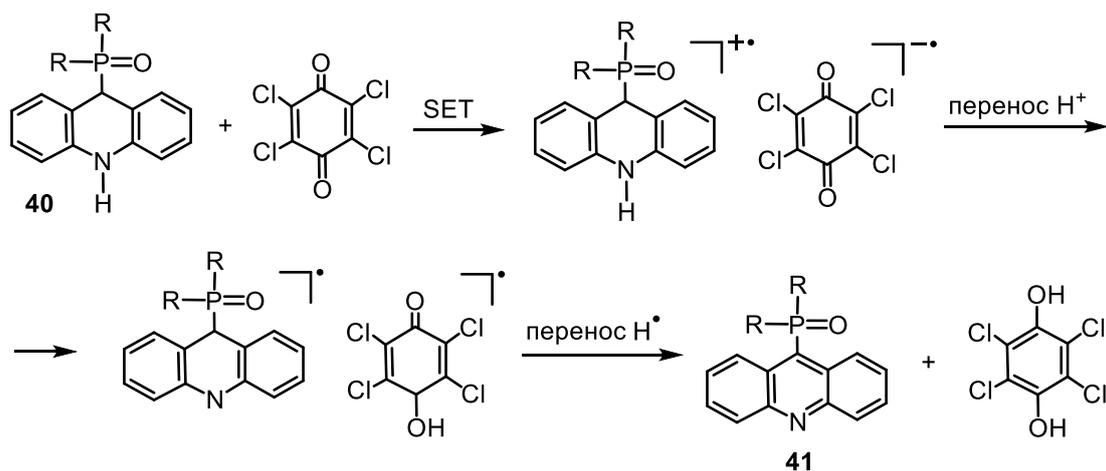
Схема 23



R = Ph (**41a**, 80%); Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**41б**, 87%);  
*p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**41в**, 90%); PhCH(Me)CH<sub>2</sub> (**41г**, 95%)

Схема окисления, вероятно, начинается с одноэлектронного переноса (SET) с промежуточных 9-фосфорил-9,10-дигидроакридинов **40а-г** на хлоранил с образованием ион-радикальной пары, которая далее превращается в конечные продукты **41** после переноса протона и радикала водорода между фосфорильным катион-радикалом и анион-радикалом хлоранила (Схема 24). Наиболее легкое окисление наблюдается для дигидроакридина **40г** с более сильным электронодонорным заместителем у атома фосфора (по сравнению с другими заместителями), PhCH(Me)CH<sub>2</sub>, который должен облегчить процесс одноэлектронного переноса.

Схема 24



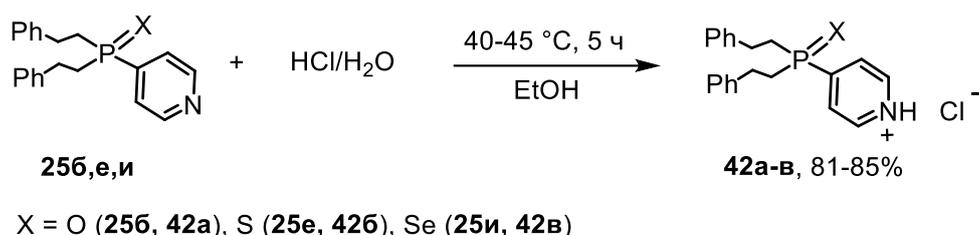
Таким образом, акридин подвергается легкому некаталитическому фосфорилированию вторичными фосфинхалькогенидами с образованием 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов. Данное нуклеофильное присоединение протекает как в присутствии, так и в отсутствие электронодефицитных ацетиленов, чем существенно отличается от пиридинов, которые в присутствии ацилацетиленов в аналогичных условиях дают продукты S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar реакции. Для акридина S<sub>N</sub><sup>H</sup>Ar реакцию

удается завершить путем окисления промежуточных 9-фосфорил-9,10-дигидроакридинов хлоранилом. Разработанные реакции открывают удобный подход к синтезу двух новых семейств фосфорилированных акридинов – перспективных лигандов для дизайна металлокомплексных катализаторов, прекурсоров фармацевтических препаратов и строительных блоков для инновационных материалов.

#### 4. Синтез и антимикробная активность гидрохлоридов и тозилатов фосфорилированных пиридинов

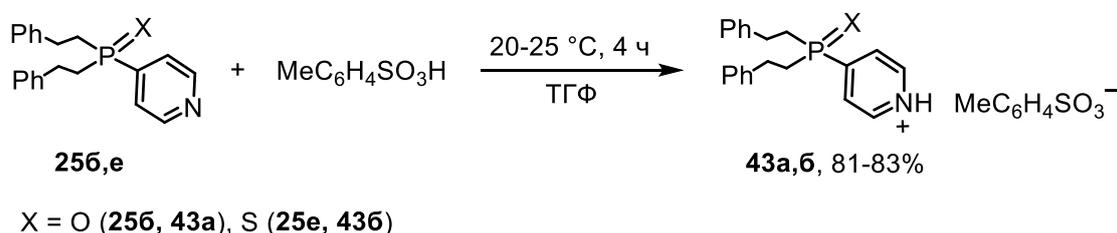
Синтетический потенциал доступных 4-(халькогенофосфорил)пиридинов **25** (см. раздел 2.1) продемонстрирован на примере их взаимодействия с соляной и 4-метилбензолсульфоновой кислотами. Халькогенофосфорилпиридины **25б,е,и** реагируют с концентрированной соляной кислотой в мягких условиях (40–45 °С, 5 ч, этанол), образуя гидрохлориды халькогенофосфорилпиридинов **42а-в** с выходом 81–85% (Схема 25).

Схема 25



Еще легче, уже при комнатной температуре (4 ч, ТГФ), протекает реакция халькогенофосфорилпиридинов **25б,е** с 4-метилбензолсульфоновой кислотой, приводящая к тозилатам халькогенофосфорилпиридинов **43а,б** (Схема 26). Выход последних составляет 81 и 83% соответственно.

Схема 26



Возможные продукты взаимодействия указанных кислот с халькогенофосфорилпиридинами **25** по Р=Х группе не обнаружены.

Антимикробная активность полученных солей **42а-в** и **43а,б** изучена<sup>‡</sup> стандартным диск-диффузионным методом по отношению к микроорганизмам различных таксономических групп: *Bacillus subtilis* В-406, *Enterococcus durans* В-603, *Penicillium citreo-viride* F-1777, *Escherichia coli* В-1238 (предоставлены Всероссийской

<sup>‡</sup> Исследования проведены к.б.н. Беловежц Л. А.

коллекцией микроорганизмов). Результаты оценены по появлению зон угнетения роста микроорганизма, определена только минимальная ингибирующая концентрация (МИК) действующего вещества. В качестве контроля использованы водные растворы сульфата гентамицина в разведениях 1–400 мкг/мл.

Гидрохлориды **42а-в** и тозилаты **43а,б** проявляют антимикробную активность по отношению к *Enterococcus durans*, которая в случае солей **42а,в** и **43а** превышает таковую для известного антибиотика гентамицина. Минимальная ингибирующая концентрация (3 мкг/мл) зафиксирована для гидрохлорида селенофосфорилпиридина **42в**, затем активность убывает в ряду: гидрохлорид фосфорилпиридина **42а** (МИК 12.5 мкг/мл), тозилат фосфорилпиридина **43а** (МИК 25 мкг/мл), гидрохлорид тиофосфорилпиридина **42б** (МИК 100 мкг/мл) и тозилат тиофосфорилпиридина **43б** (МИК 100 мкг/мл). МИК гентамицина по отношению к *Enterococcus durans* составила 25 мкг/мл.

Таким образом, на основе доступных исходных соединений (халькогенофосфорилпиридины, соляная и 4-метилбензолсульфоновая кислоты) разработан атом-экономный и технологичный метод синтеза неизвестных ранее гидрохлоридов и тозилатов 4-[бис(2-фенилэтил)халькогенофосфорил]пиридинов, обладающих выраженной антимикробной активностью по отношению к неспоровым грамположительным микроорганизмам.

## ВЫВОДЫ

1. Получена фундаментальная и практически значимая информация об оригинальных реакциях между вторичными фосфинхалькогенидами (фосфиноксиды, -сульфиды, -селениды), азинами (пиридины, хинолины, изохинолины, акридин) и электронодефицитными ацетиленами (алкилпропиолаты, ацилацетилены), эффективно протекающих в мягких некаталитических условиях и приводящих в зависимости от строения исходных реагентов к *N*-этенилхалькогенофосфорилдигидропиридинам и -хинолинам, 4-(халькогенофосфорил)пиридинам или 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинам.
2. На примере замещенных пиридинов (2-бензил-, 3- и 4-метилпиридины) подтвержден общий характер трехкомпонентной реакции между пиридинами, вторичными фосфинхалькогенидами и алкилпропиолатами, протекающей преимущественно по схеме *C*-фосфорилирования/*N*-винилирования с регио- и стереоселективным образованием соответствующих (*E*)-*N*-этенил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридинов.
3. Открыта реакция региоселективного кросс-сочетания пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами, протекающая с участием ацилацетиленов и приводящая к образованию 4-(халькогенофосфорил)пиридинов. В этой новой разновидности  $S_N^H A_g$  реакции ацилацетилены выступают в качестве окислителей, стереоселективно восстанавливаясь до соответствующих алкенов *E*-конфигурации.

4. Хинолины и изохинолины реагируют с вторичными фосфинхалькогенидами и ацилацетиленами по схеме C-фосфорилирования/N-винилирования, образуя N-ацилвинил-2(1)-халькогенофосфорилдигидрохинолины (изохинолины).
5. Акридин эффективно и региоселективно присоединяет вторичные фосфинхалькогениды (как в присутствии, так и в отсутствие электронодефицитных ацетиленов), образуя 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридины, которые легко ароматизируются до соответствующих 9-фосфорилакридинов под действием хлоранила.
6. Впервые показано, что вторичные фосфинселениды по отношению к ацилфенилацетиленам могут выступать как селенирующие агенты. Реакция легко реализуется в водной среде со стереоселективным образованием Z,Z- и E,Z-изомеров бис(2-ацилвинил)селенидов.
7. Изучены фармакологические свойства гидрохлоридов и тозилатов 4-(халькогенофосфорил)пиридинов (синтезированы реакцией доступных 4-(халькогенофосфорил)пиридинов с соляной или 4-метилбензолсульфоновой кислотами) и выявлены соединения, обладающие выраженной антимикробной активностью по отношению к неспоровым грамположительным микроорганизмам.

**Основные результаты диссертационной работы изложены  
в следующих публикациях:**

1. Gusarova, N. K. Structural effect in the reductive vinylation/phosphorylation of pyridines with alkyl propiolates and secondary phosphine chalcogenides: protonation vs. zwitterion generation / N. K. Gusarova, P. A. Volkov, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, **A. A. Telezhkin**, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2017. – V. 27. – P. 553–555.
2. Волков, П. А. Неожиданное образование связи углерод–селен в реакции вторичных фосфинселенидов с бензоилфенилацетиленом / П. А. Волков, **А. А. Тележкин**, К. О. Храпова, Н. И. Иванова, А. И. Албанов, К. А. Апарцин, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2017. – Т. 87, Вып. 12. – С. 2091–2093.
3. Trofimov, B. A. Metal-free site selective cross-coupling of pyridines with secondary phosphine chalcogenides using acylacetylenes as oxidants / B. A. Trofimov, P. A. Volkov, K. O. Khrapova, **A. A. Telezhkin**, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova, O. N. Chupakhin // Chem. Commun. – 2018. – V. 54. – P. 3371–3374.
4. Волков, П. А. Трехкомпонентная реакция 4-метилпиридина с алкилпропиолатами и вторичными фосфинхалькогенидами / П. А. Волков, **А. А. Тележкин**, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, А. И. Албанов, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // ЖОХ. – 2018. – Т. 88, Вып. 5. – С. 769–775.

5. Volkov, P. A. Catalyst-free selenylation of acylacetylenes with secondary phosphine selenides and water: A short-cut to bis(2-acylvinyl) selenides / P. A. Volkov, N. K. Gusarova, K. O. Khrapova, **A. A. Telezhkin**, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // *J. Organomet. Chem.* – 2018. – V. 867. – P. 79–85.
6. Volkov, P. A. Solvent-free synthesis of 4-chalcogenophosphorylpyridines *via*  $S_N^HAr$  reaction of pyridines with secondary phosphine chalcogenides / P. A. Volkov, N. I. Ivanova, K. O. Khrapova, **A. A. Telezhkin**, T. N. Borodina, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – P. 582–583.
7. Volkov, P. A. Catalyst-free phosphorylation of acridine with secondary phosphine chalcogenides: Nucleophilic addition *vs*  $S_N^HAr$  reaction / P. A. Volkov, K. O. Khrapova, **A. A. Telezhkin**, N. I. Ivanova, A. I. Albanov, N. K. Gusarova, B. A. Trofimov // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – P. 7388–7391.
8. Волков, П. А. Неожиданная реакция вторичных фосфинхалькогенидов с акридином / П. А. Волков, **А. А. Тележкин**, Н. И. Иванова, К. О. Храпова, Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов // *ЖОХ.* – 2019. – Т. 89, Вып. 3. – С. 475–478.
9. Волков, П. А. Синтез и антимикробная активность новых фосфорсодержащих производных пиридина / П. А. Волков, Н. И. Иванова, **А. А. Тележкин**, К. О. Храпова, Л. А. Беловежец, К. А. Апарцин, В. В. Киреева, Н. К. Гусарова // *Бутлеров. сообщ.* – 2019. – Т. 57, Вып. 1. – С. 50–56.
10. **Тележкин, А. А.** Трехкомпонентная реакция между пиридинами, электронодефицитными ацетиленами и вторичными фосфинхалькогенидами: неожиданное направление / **А. А. Тележкин**, К. О. Храпова, П. А. Волков // *V научные чтения, посвященные памяти академика А. Е. Фаворского: Тезисы докладов школы-конференции молодых ученых с международным участием.* – Иркутск, Россия. – 2017. – С. 106.
11. Волков, П. А. Трехкомпонентная реакция между метилпиридинами, алкилпропиолатами и вторичными фосфинхалькогенидами: регио- и стереоселективный синтез функционализированных (*E*)-*N*-этенил-1,4-дигидропиридинов / П. А. Волков, **А. А. Тележкин**, К. О. Храпова // *Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017»: Сборник тезисов докладов.* – Иркутск, Россия. – 2017. – С. 177.
12. **Тележкин, А. А.** Вторичные фосфинселениды как селенирующие агенты по отношению к ацилацетиленам: синтез функционализированных дивинилселенидов / **А. А. Тележкин**, П. А. Волков, К. О. Храпова // *Всероссийская молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии»: Сборник тезисов.* – Новосибирск-Шерегеш, Россия. – 2018. – С. 173.

*Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.*