

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

о диссертации Тележкина Антона Алексеевича

«Фосфорилирование азинов вторичными фосфинхалькогенидами, индуцируемое электронодефицитными ацетиленами»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

Диссертационная работа Тележкина Антона Алексеевича посвящена разработке новых удобных подходов к синтезу фосфорилированных пиридинов, хинолинов, изохинолинов и акридинов на базе реакций этих азинов с доступными вторичными фосфинхалькогенидами, с участием электронодефицитных ацетиленов. Широкий спектр применения фосфорилированных азинов в металлокомплексном катализе, фармакологии, оптоэлектронике и в органическом и элементоорганическом синтезе делает разработку доступных, экономичных и экологических способов их синтеза чрезвычайно актуальной задачей. Значение этой работы отражает и тот факт, что выполняемые исследования проводились как в рамках научно-исследовательской работы Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского, так и при государственной поддержке ведущих научных школ и грантов двух наиболее влиятельных научных фондов (Российского фонда фундаментальных исследований и Российского научного фонда).

В основе развиваемого в диссертационной работе общего и удобного подхода к синтезу ранее неизвестных или труднодоступных азинов и дигидроазинов, содержащих халькогенофосфорильные группы, лежит трехкомпонентная реакция между азинами, фосфинхалькогенидами и электронодефицитными ацетиленами. Открытая недавно в Институте химии реакция замещенных пиридинов, вторичных фосфиноксидов и алкилпропиолатов является отправной точкой данного исследования, и детальный анализ её особенностей и закономерностей вполне логично обозначен в качестве первой задачи диссертационной работы. Далее в работе поставлена задача по реализации и изучению реакции пиридинов со вторичными фосфинхалькогенидами в присутствии других электронодефицитных ацетиленов – ацилацетиленов, с дальнейшим расширением этой реакции на другие азины – хинолины, изохинолины, а также акридин.

Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы. Она изложена на 220 страницах текста, содержит 6 рисунков и 9 таблиц. Список литературных источников включает в себя 266 наименований.

Во введении дана общая характеристика работы, сформулирована цель проводимого исследования, поставлены задачи, обозначена его научная новизна и практическая

значимость, обоснована достоверность и надежность полученных результатов, представлены сведения об апробации и публикации работы, а также сведения о личном вкладе автора.

Глава 1 диссертации представляет собой литературный обзор. В ней рассмотрены и проанализированы существующие подходы к введению фосфорорганических фрагментов в структуру азинов. Каждый подход к синтезу фосфорилированных азинов выделен в соответствующий раздел, подробно разобран, и в конце раздела дано краткое заключение о его достоинствах и недостатках.

Литературный обзор начинается с описания классического способа введения фосфорорганических заместителей (фосфинов) по реакции нуклеофильного замещения в галогеназины при помощи реактивов Гриньяра, бутил-лития, литийдиизопропиламида и с применением фосфидов щелочных металлов. Показаны немногочисленные известные способы дальнейшего окисления получаемых фосфинов. Далее представлено металл-катализируемое (соединениями палладия, никеля и меди) кросс-сочетание функциональных азинов с фосфорорганическими реагентами. Известно, что реакция кросс-сочетания широко используется в органическом синтезе для образования связей углерод-элемент. В работе продемонстрировано, что доля реакций прямого кросс-сочетания ароматических и гетероароматических систем с фосфорорганическими реагентами по-прежнему мала. Подробно изложены способы введения трех- и тетракоординированного фосфора в реакцию с солями азиния, активно используемыми как удобный субстрат для функционализации фундаментальных гетероциклов. Однако продемонстрированы недостатки этого подхода, связанные с необходимостью предварительного синтеза соответствующих солей азиния и с ограниченным выбором фосфорилирующих агентов, среди которых пока нет данных о вторичных фосфинхалькогенидах.

В заключительном разделе первой главы описаны подходы к синтезу фосфорилированных азинов по трехкомпонентным реакциям, в основе которых лежит реакция Пудовика, включающая присоединение фосфорорганических соединений, содержащих лабильную Р-Н связь, к ненасыщенным системам в присутствии основных катализаторов. Представлены работы, в которых впервые в трехкомпонентную реакцию с алкилпропиолатами и азинами были введены вторичные фосфинхалькогениды. Подробно описан механизм этой реакции, включающей стадии *N*-винилирования и *C*-фосфорилирования. Представлены примеры введения вторичных фосфинхалькогенидов в реакцию с пиридинами, хинолином и изохинолином. Эти исследования, выполненные в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, послужили исходной точкой

настоящей диссертационной работы.

Глава 2 посвящена обсуждению результатов диссертационного исследования. Изучена реакция пиридина и его замещенных (2-бензил-, 2-, 3- и 4-метилпиридинов) со вторичными фосфинхалькогенидами и алкилпропиолатами. Показано, что взаимодействие осуществляется регио- и стереоселективно по реакции фосфорилирования/винилирования с образованием (*E*)-*N*-этенил-4-халькогенофосфорил-1,4-дигидропиридинов. При вовлечении в реакцию 4-метилпиридина и вторичных фосфинсульфидов и фосфинселенидов неожиданно обнаружено нуклеофильное присоединение этих фосфинхалькогенидов к алкилпропиолатам, очевидно вызванное депротонированием указанных РН-кислот (более сильных по сравнению с фосфиноксидами) под действием самого сильного среди исследуемых пиридинов 4-метилпроизводного с последующим присоединением по тройной связи алкилпропиолатов. Установлены и проанализированы структурные эффекты, влияющие как на целевую, так и на конкурирующую реакции.

В следующем разделе приведено описание аналогичной трехкомпонентной реакции между пиридинами, вторичными фосфинхалькогенидами и ацилацетиленами (другими электронодефицитными ацетиленами). Обнаружено, что это взаимодействие протекает по реакции окислительного региоселективного кросс-сочетания, приводящего к образованию 4-(халькогенофосфорил)пиридинов с восстановлением ацилацетиленов до соответствующих *E*-алкенов. Описана методика гладкого осуществления этой реакции в отсутствие растворителя, что повышает экологичность данного процесса. Обнаруженная реакция имеет фундаментальное значение, так как относится к новому типу нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце ($S_N^H Ar$).

Распространение этой реакции на другие азины (хинолины, изохинолины и акридин) описано в последующих двух разделах главы 2. Так, в случае хинолинов и изохинолинов реакция с вторичными фосфинхалькогенидами в присутствии ацилацетиленов останавливается на дигидропроизводных (*N*-ацилвинил-2(1)-халькогенофосфорилдигидро(изо)хинолинах) без ароматизации с отщеплением алкена. В ходе изучения этой реакции с вторичными фосфинселенидами и ацилфенилацетиленом в присутствии воды обнаружено некаталитическое селенирование ацилацетиленов с образованием бис(2-ацилвинил)селенидов. Эта реакция открывает удобный путь к образованию связи углерод-селен.

Следует отметить, что для объяснения различной региоселективности пиридинов и (изо)хинолинов в этой реакции, методами квантовой химии проведен анализ распределения зарядов и локализации граничных молекулярных орбиталей

(HF/6-311G**//B3LYP/6-311G**) в промежуточном катионном интермедиате.

Акридины также удалось ввести в реакцию со вторичными фосфинхалькогенидами. Как в присутствии, так и в отсутствие электронодефицитных ацетиленов показано, что осуществляется некаталитическое фосфорилирование акридина с образованием новых 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов. Кроме того, представлены условия их окисления под действием хлоранила до ароматических 9-фосфорилакридинов.

В завершении главы 2 представлен синтез, и изучена антимикробная активность гидрохлоридов и тозилатов фосфорилированных пиридинов. Продемонстрирована антимикробная активность полученных солей по отношению к неспоровым грамположительным микроорганизмам на примере *Enterococcus durans*. Это исследование дополняет общую синтетическую значимость выполненной работы фармацевтической ценностью найденных фосфорилированных азинов, повышая в целом уровень результатов диссертационной работы.

Глава 3 полностью посвящена методическим подробностям осуществления синтезов обсуждаемых фосфорилированных азинов. Охарактеризовано оборудование, применяемое для идентификации получаемых соединений методами мультаядерной спектроскопии ЯМР, рентгеноструктурного анализа, ИК спектроскопии и элементного анализа. Также охарактеризованы исходные соединения, и, при необходимости, даны ссылки на способы их получения из коммерчески доступных реагентов. Все получаемые соединения охарактеризованы с помощью ЯМР ^{13}C , ^1H , ^{15}N , ^{31}P и ^{77}Se спектроскопии, ИК-спектроскопии и элементного анализа.

По материалам проведенного исследования сделаны выводы, сжато и доступно отражающие все основные достигнутые результаты.

Все представленные автором научные результаты и полученные на их основании выводы являются новыми и обоснованными. Достоверность достигнутых результатов обеспечивается использованием описанных выше современных физико-химических методов анализа синтезированных соединений.

На дискуссию могут быть вынесены следующие вопросы:

1. Во всех синтезах в качестве растворителя был использован ацетонитрил (кроме синтезов, где реакция осуществлялась в отсутствие растворителя), однако нигде в работе не упоминается, почему выбран именно такой растворитель и почему понадобилось проводить реакцию в растворе? Так, например, в трехкомпонентных реакциях, перечисленных в литературном обзоре настоящей диссертации, реакции проводятся в среде исходных азинов.
2. В обсуждаемых реакциях в качестве простейшего примера фосфиноксидов

используется дифенилфосфиноксид, тогда как реакции с фосфинсульфидами и фосфинселенидами начинаются с соответствующих бис(2-фенилэтил)производных. Только в одном примере (Схема 2.10) в реакцию вовлекают дифенилфосфинсульфид, действие которого приводит к соответствующему фосфорилпиридину, но с существенно меньшим выходом чем из бис(2-фенилэтил)фосфинсульфида. С чем связано такое ограничение при выборе фосфинсульфидов и фосфинселенидов?

3. При вовлечении бис(2-фенилэтил)фосфинселенида в трехкомпонентную реакцию с алкилпропиолатами и 4-метилпиридином ожидаемые фосфорилированные дигидропиридины не образуются, вместо этого происходит винилирование селенофосфинит-аниона (Схема 2.4), и предполагается, что 4-метилпиридин выступает как основной катализатор, генерирующий этот анион. Проводилась ли эта реакция в отсутствие 4-метилпиридина? Если да, то каков был результат?
4. В реакции бис(2-фенилэтил)фосфинселенида уже с ацилацетиленами и пиридином наблюдается до 30% бис(2-ацилвинил)селенидов, являющихся продуктами реакции селенирования ацилацетиленов (Схема 2.10 и Схема 2.24). Причем дивинилселениды удалось сделать основными продуктами, исключив из реакции пиридин. С чем связано такое различное поведение фосфинселенидов в реакциях с алкилпропиолатами и ацилацетиленами? Может ли повлиять участие воды на реакцию с алкилпропиолатами, таким же образом, как это наблюдалось в реакции с ацилацетиленами?

Общим пожеланием является расшифровка органических заместителей на всех схемах, хотя конечные синтезируемые соединения приведены после схем, такое дублирующее обозначение может быть удобно, в частности оно оказалось необходимо на Схеме 2.24.

Указанные вопросы и замечания являются второстепенными и носят скорее уточняющий или расширяющий характер по отношению к основному содержанию работы и не затрагивают существа выносимых на защиту положений. В целом рецензируемая диссертация заслуживает положительной оценки. Высокий современный научный уровень проведенного исследования не оставляет сомнений относительно достоверности полученных результатов и сделанных выводов.

Результаты работы достаточно полно изложены в 9 публикациях в отечественных и иностранных журналах, входящих в Перечень ВАК РФ. Автореферат и опубликованные работы соответствуют содержанию диссертации и достаточно полно отражают его.

Диссертация Тележкина Антона Алексеевича является научно-квалификационной работой, в которой на основе реакций азинов с доступными вторичными фосфинхалькогенидами и электронодефицитными ацетиленами разработаны новые методы синтеза фосфорилированных азинов, перспективных в качестве прекурсоров лекарственных препаратов. Представленные в работе результаты соответствуют областям исследований, предусмотренным Паспортом специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений: п.1 «Синтез, выделение и очистка новых соединений», п.2 «Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений», п.7 «Выявление практически важных свойств элементоорганических соединений». Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

Официальный оппонент,
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
лаборатории квантовой химии

Орел Владимир Борисович

ФГБОУ ВО
Иркутский государственный
университет
ул. Карла Маркса, 1,
Иркутск, 664003

Тел. (395-2) 52-12-11
E-mail: orelv@isu.ru

Дата: 04.06.2019 г.

Подпись к.х.н. В.Б. Орла
заверяю

