

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор



ФГБУН Института химической
кинетики и горения им. В. В.
Воеводского СО РАН, д.х.н.

А. А. Онищук

2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о диссертационной работе
Тележкина Антона Алексеевича

на тему: «Фосфорилирование азинов вторичными фосфинхалькогенидами,
индуцируемое электронодефицитными ацетиленами»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

В последние годы химия элементоорганических соединений, в том числе фосфорорганических, интенсивно развивается, благодаря широкому применению этих соединений как в фундаментальном, так и в прикладном аспекте. Перспективным направлением такого развития является синтез функциональных соединений, сочетающих в одной молекуле фосфорорганический фрагмент и гетероароматический (например, азиновый) цикл. Действительно, фосфорилированные азины (пиридины, хинолины, акридины) находят широкое применение как эффективные лиганды для дизайна металлокомплексов различного назначения, прекурсоры фармакологически активных соединений и строительные блоки для органического синтеза. На их основе активно создаются также материалы для микро- и наноэлектроники, в том числе органические светодиоды. В связи с этим разработка новых удобных подходов к синтезу фосфорилированных азинов и разработка методов формирования связи углерод-фосфор для получения таких соединений остается одной из важных задач элементоорганической химии. Значительный вклад в эту область фосфорорганической химии внесли ученые Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, которые под руководством академика Б. А. Трофимова открыли и успешно разрабатывают реакцию

элементного фосфора с различными электрофилами (алкены, ацетилены, алкил-, аллил- и бензилгалогениды) в сверхосновных системах типа щелочь/ДМСО или в условиях межфазного катализа. Благодаря этим исследованиям синтезированы новые или ранее труднодоступные первичные, вторичные и третичные фосфины и фосфинхалькогениды, а также фосфиновые и фосфоновые кислоты.

Диссертационная работа А. А. Тележкина, посвященная дальнейшему развитию химии вторичных фосфинхалькогенидов, несомненно, **актуальна** и вносит заметный вклад в разработку новых методов формирования связи углерод-фосфор и синтеза востребованных практикой фосфорорганических соединений.

Конкретная цель диссертации – разработка оригинальных реакций азинов (пиридины, хинолины, изохинолины, акридин) с вторичными фосфинхалькогенидами (фосфиноксиды, -сульфиды и -селениды) и электронодефицитными ацетиленами (алкилпропиолаты и ацилацетилены) и синтез на основе этих реакций ранее неизвестных или труднодоступных фосфорилированных азинов и дигидроазинов.

Рукопись диссертации (220 страниц машинописного текста) построена по традиционной схеме и состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы, включающего 266 источников.

Первая глава (литературный обзор) посвящена анализу данных о существующих подходах к введению фосфорорганических фрагментов в структуру азинов. Достаточно полный и критический анализ процитированных в литературном обзоре работ, по сути, представляет собой обоснование правомерности проведения автором собственных исследований и позволяет сделать следующие выводы. Во-первых, традиционные методы синтеза фосфорилированных азинов требуют использования токсичных галогенидов фосфора и металлоорганических соединений, в связи с чем не отвечают современным экологическим требованиям. Кроме того, большинство существующих подходов включают дополнительную трудоемкую стадию предварительной функционализации азинового цикла. Наконец, субстратный охват известных до настоящей работы вариантов трехкомпонентного взаимодействия между вторичными фосфинхалькогенидами, ацетиленами и азинами ограничен эфирами ацетиленкарбоновых кислот и небольшим рядом азинов, в основном незамещенных.

Во второй главе обсуждаются результаты собственных исследований, которые дают ответ на ряд уже затронутых выше вопросов и среди которых, в первую очередь, следует отметить следующие моменты.

Автором открыта принципиально новая разновидность нуклеофильного замещения водорода в гетероароматическом кольце, представляющая собой региоселективную реакцию пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами, протекающую с участием ацилацетиленов и приводящую к 4-(халькогенофосфорил)пиридинам. Новаторским подходом диссертанта является использование в реакциях такого типа электронодефицитных ацетиленов в качестве инициаторов, а также окислителей промежуточных дигидропроизводных.

В результате проведенных А. А. Тележкиным исследований получена фундаментальная и практически значимая информация о том, что хинолины и изохинолины взаимодействуют с вторичными фосфинхалькогенидами и ацилацетиленами по схеме *C*-фосфорилирования и *N*-винилирования с образованием ранее неизвестных *N*-ацилэтенил-2(1)-халькогенофосфорил-1,2-дигидрохинолинов (или изохинолинов). Различную региоселективность процесса в случае пиридинов и хинолинов автор объясняет с помощью квантовохимических расчетов, что также следует отнести к достоинствам работы.

Принципиальным в фундаментальном отношении является также неожиданный результат, полученный при введении в реакцию с вторичными фосфинхалькогенидами и электронодефицитными ацетиленами акридина, а именно некаталитическое фосфорилирование акридина фосфинхалькогенидами без участия ацетилена, приводящее к 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинам. Важно, что автором найдены условия окисления полученных аддуктов до ароматических фосфорилированных акридинов – продуктов $S_N^H Ag$ реакции.

В работе впервые показано, что вторичные фосфинселениды могут также выступать в качестве селенирующих агентов для интернальных ацилацетиленов и на основе этого разработан подход к формированию связи углерод-селен и синтезу функциональных дивинилселенидов.

С точки зрения практического применения результатов диссертации, в первую очередь, следует отметить перспективность использования синтезированных соединений в качестве прекурсоров лекарственных средств. Так, при исследовании фармакологических свойств

гидрохлоридов и тозилатов халькогенофосфорилпиридинов выявлены соединения, обладающие выраженной противомикробной активностью в отношении неспорных грамположительных микроорганизмов.

Таким образом, автором систематически исследованы реакции между вторичными фосфинхалькогенидами, азинами и электронодефицитными ацетиленами и на их основе предложена новая методология одnoreакторного атом-экономного синтеза глубокофункционализированных азинов и дигидроазинов – фармакоперспективных соединений и строительных блоков для органического и элементорганического синтеза.

В третьей главе диссертационной работы автор приводит достаточно подробные детали выполненных им экспериментов. Эта часть работы свидетельствует о том, что диссертант в совершенстве владеет современными методами работы химика-органика. Для установления структуры индивидуальных соединений и интерпретации полученных результатов автор умело использует современные физико-химические методы исследований: ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P , ^{77}Se), ИК спектроскопию, РСА. Состав синтезированных соединений подтвержден данными элементного анализа.

Отдельные разделы работы выполнялись 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 $\text{S}_\text{N}^{\text{H}}\text{Ar}$ -реакциях азинов с РН-нуклеофилами: развитие химии фосфорилированных азинов»).

Все полученные А. А. Тележкиным результаты достоверны, обладают несомненной научной новизной и вносят существенный вклад в химию фосфорорганических соединений (в первую очередь вторичных фосфинхалькогенидов), а также в химию азинов и ацетиленов.

Поводов для принципиальной критики работа А. А. Тележкина не вызывает. Несколько вопросов и замечаний.

1. На стр. 67 автор пишет, что для 2-метилпиридина получить целевые халькогенофосфорилпиридины не удалось вследствие отсутствия

у него атома водорода в положении 2. Однако в положении 6 пиридинового кольца есть водород, который может участвовать в образовании постулируемого диссертантом четырехчленного переходного состояния (схема 2.14, интермедиат Г). В связи с этим, хотелось бы увидеть альтернативное объяснение того, почему 2-метилпиридин не вступает в S_N^HAg реакцию с вторичными фосфинхалькогенидами, индуцируемую ацилацетиленами.

2. При изучении реакции пиридинов с вторичными фосфинселенидами и ацилацетиленами автор обнаружил образование функциональных дивинилселенидов. Не зафиксированы ли в реакционной смеси аналогичные дивинилсульфиды при замене фосфинселенидов на фосфинсульфиды?

3. В разделе 2.2.2 в трехкомпонентную реакцию с хинолинами (изохинолинами) и ацилацетиленами вводятся только вторичные фосфиноксиды и -сульфиды. Можно ли провести данную реакцию с фосфинселенидами? Какие продукты образуются в этом случае?

4. На стр. 76–77 приведены попытки окисления дигидроизохинолина **45e** в присутствии кислот, галогенидов меди или типичных окислителей (хлоранил, DDQ), приводящие к обратной ароматизации с образованием исходных хинолина и бис(2-фенилэтил)фосфиноксида. Наблюдается ли аналогичный процесс при использовании сильных оснований (например, *трет*-бутоксид калия)?

В целом, данная работа выполнена на высоком научном уровне.

Несомненную научную значимость представляет собой открытие региоселективной реакции пиридинов с вторичными фосфинхалькогенидами с участием ацилацетиленов, приводящая к образованию 4-(халькогенофосфорил)пиридинов. Особенностью этой новой разновидности S_N^HAg реакции является то, что ацилацетилены выступают как окислители, стереоселективно восстанавливаясь до соответствующих алкенов *E*-конфигурации.

Особо следует подчеркнуть высокий уровень и число публикаций автора, которые включают 9 научных статей, опубликованных в ведущих отечественных (ЖОХ) и зарубежных (Chemical Communications, Organic Letters, Mendeleev Communications, Journal of Organometallic Chemistry) журналах. Отдельные результаты работы также были представлены на 3-х конференциях. Содержание диссертационной работы с достаточной полнотой отражено в автореферате и представленных публикациях.

Достоверность и новизна основных выводов диссертации, базирующихся на серьезном и качественном объеме полученных данных, не вызывает сомнения.

Результаты работы А. А. Тележкина могут быть рекомендованы к использованию в Институте общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН, Институте органической и физической химии им. А. Е. Арбузова РАН, Институте элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Институте химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского СО РАН, Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Институте неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН, Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутском национальном исследовательском техническом университете, Иркутском государственном университете путей сообщения, Российском химико-технологическом университете им. Д. И. Менделеева, Московском, Казанском и Иркутском государственных университетах и других научно-исследовательских центрах, занимающихся органической и элементоорганической химией.

Таким образом, настоящая диссертационная работа по своей новизне, актуальности, научной и практической значимости является научно-квалификационной работой, представляющей значительный теоретический и практический интерес, и полностью соответствует требованиям ВАК РФ (п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Тележкин Антон Алексеевич – заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

Отзыв на диссертационную работу Тележкина А.А. заслушан и утвержден на заседании группы Спин-меченых и ацетиленовых соединений (протокол № 21 от 31 мая 2019 года).

Главный научный сотрудник,
руководитель группы Спин-меченых
и ацетиленовых соединений
ФГБУН Института химической кинетики
и горения им. В. В. Воеводского СО РАН
доктор химических наук, профессор

Василевский Сергей Францевич

Тел: +7 (383) 333-33-47

E-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru

Почтовый адрес: ул. Институтская, 3, Новосибирск, 630090

31 мая 2019