

УТВЕРЖДАЮ:



Иванов А.В.

"15" сентября 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
о диссертации Волкова Павла Анатольевича,
представленной на соискание учёной степени доктора химических наук
по специальности 1.4.8. – Химия элементоорганических соединений

Диссертация «Исследования в пограничной области химии фосфора, гетероциклических соединений и ацетилена: новые направления» выполнена в лаборатории непредельных гетероатомных соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Волков Павел Анатольевич работал в должности старшего научного сотрудника в лаборатории непредельных гетероатомных соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

В 2007 г. окончил химический факультет ФГБОУ ВПО "Иркутский государственный университет" по специальности "Химия".

В 2010 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: "Синтез и свойства фосфинхалькогенидов с пиридиновыми циклами" в Совете по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 003.052.01 при Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ВЫПИСКА

из протокола №151 от 30 июня 2021 г. заседания специализированной секции "Химия элементоорганических соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ПРИСУТСТВОВАЛИ: 17 (из 26-ти) членов специализированной секции Учёного совета (д.х.н. – 7, к.х.н. – 10).

СЛУШАЛИ: доклад по диссертационной работе Волкова Павла Анатольевича на тему «Исследования в пограничной области химии фосфора, гетероциклических соединений и ацетилена: новые направления».

В ОБСУЖДЕНИИ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ: д.х.н., профессор Потапов В.А.; д.х.н., профессор Шаинян Б.А.;

д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б.; д.х.н. Беляева К.В., к.х.н. Доронина Е.П., к.х.н. Ярош Н.О., к.х.н., Андреев М.В.

РЕЦЕНЗЕНТЫ: д.х.н. Беляева Ксения Васильевна (в.н.с. лаборатории непредельных гетероатомных соединений ФГБУН ИрИХ СО РАН), д.х.н., профессор Корчевин Николай Алексеевич (профессор кафедры Технологии электрохимических производств Ангарского государственного технического университета).

Рецензии положительные.

В процессе обсуждения диссертационной работы были заданы следующие ВОПРОСЫ:

Д.х.н., профессор Потапов В.А.: В реакциях хлорирования вторичных фосфинхалькогенидов без использования триэтиламина в качестве окислителя Вы использовали четыреххлористый углерод. Использовались ли другие галогенирующие агенты, например, хлороформ, хлористый метилен?

На слайде 52 в случае взаимодействия изохинолина со вторичными фосфинхалькогенидами и ацилфенилацетиленами реакция идет не стереоселективно, образуя смесь Z- и E-изомеров N-этенил-1,2-дигидроизохинолинов. Как была определена конфигурация двойной связи при этом? Как влияет атом халькогена во вторичных фосфинхалькогенидах на их реакционную способность в трехкомпонентных реакциях с участием пиридиноидов и электронодефицитных ацетиленов?

Д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б.: В разделе работ по изучению окислительного кросс-сочетания типа Атертона-Тодда для реакций без использования триэтиламина и в присутствии триэтиламина показаны две принципиально разные схемы их протекания. Это известные или новые данные? При этом механизм хлорирования в присутствии триэтиламина включает одноэлектронный перенос. Использовались ли другие галогенирующие агенты, способные к стабилизации углерод-центрированных радикалов, например, α,α,α -трихлорметилтолуол? Использовались ли Вами вместо триэтиламина другие органические основания? Теперь ряд вопросов по блоку трёхкомпонентных реакций вторичных фосфинхалькогенидов с пиридиноидами и электронодефицитными ацетиленами, в частности: имеет ли влияние порядок смешения этих реагентов? Например, при смешении вторичных фосфинхалькогенидов с ацетиленами будет ли происходить нуклеофильное присоединение по тройной связи? Вы говорите, что в случае образования N-этенил-1,4-дигидропиридинов эти продукты термодинамические. Доказано ли это экспериментально? Оказывает ли какое-либо влияние строение исходных реагентов на данный процесс? Каков механизм 2-4-изомеризации 1,2-дигидропиридинов?

Д.х.н., профессор Шаинян Б.А.: Реакцией акридина со вторичными фосфинхалькогенидами Вами получены исключительно 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридины. Вы полагаете, что в отличие от хинолина и изохинолина, такой результат обусловлен стерическим фактором?

Д.х.н. Беляева К.В.: В схемах реакций образования N-этенилхалькогенофосфорилдигидрохинолинов и изохинолинов Вами показано,

что процесс реализуется через промежуточные 1,3-диполярные интермедиаты. В то же время, исходя из Ваших результатов, в случае нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к хинолинам и изохинолинам, на первой стадии предполагается образование NH-дигидроазинов. Возможна ли такая альтернативная схема винилфосфорилирования: первичное образование фосфорилированных NH-дигидопиридиноидов за счет нуклеофильного присоединения вторичного фосфиноксида к пиридиноиду и их последующее NH-винилирование электронодефицитным ацетиленом? В своей работе Вы использовали азины с одним донорным атомом азота. Исследовались ли трехкомпонентные реакции с участием гетероциклов с несколькими атомами азота - диазины, азолы и др.? Первый раздел Вашей диссертации посвящен реакциям нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам. В чем научная новизна Ваших результатов?

К.х.н. Доронина Е.П.: На слайде 31 приведена схема, где на первой стадии представлен таутомерный переход вторичного фосфинхалькогенида из четырех- в трехкоординированную форму. Изучалось ли влияние атома халькогена на положение этого равновесия? Возможно, у Вас иная схема протекания реакции? Вами были синтезированы также новые представители фосфорилированных азобензолов. Изучалась ли их Z-E-изомеризация, характерная для всех азобензолов? Оказывает ли на неё влияние халькогенофосфорильный фрагмент?

К.х.н. Андреев М.В.: На слайде 41 представлена схема винилфосфорилирования пиридинов системой вторичный фосфинхалькогенид/алкилпропиолат, где на первой стадии реализуется Z-E-изомеризация в промежуточных 1,3-цвиттер-ионах. Как доказана эта стадия? Имеются ли какие-либо подтверждающие её литературные данные?

К.х.н. Ярош Н.О.: Слайд 27 показывает результаты изучения реакций окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с аминоспиртами и аминофенолами. Изучались ли подобные реакции для серосодержащих субстратов?

В процессе обсуждения диссертационной работы были высказаны следующие ЗАМЕЧАНИЯ:

Д.х.н., профессор Шаинян Б.А.: В реакциях окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов типа Атертона-Тодда в докладе были упомянуты только аминоспирты и аминофенолы. Однако при ответах на вопросы говорилось и о серосодержащих субстратах, таких как аминоэтантиол и тиоспирты. Следует включить эти данные в доклад.

Д.х.н. Беляева К.В.: В первой части диссертации, посвященной реакциям нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к различным альдегидам, синтез бис(пиридилэтил)fosфинхалькогенидов по реакции Трофимова-Гусаровой расположен после изучения их реакционной способности. Следует поменять их местами в тексте автореферата.

К.х.н. Доронина Е.П.: В выводе 5 в пункте о хлорировании вторичных фосфинхалькогенидов приводится фраза о доказательстве схемы реакции с

участием одноэлектронного переноса. Это неверно, и ее следует откорректировать.

По итогам обсуждения диссертации «Исследования в пограничной области химии фосфора, гетероциклических соединений и ацетилена: новые направления» **принято следующее ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Актуальность работы. Данная диссертационная работа выполнена в актуальной пограничной области химии фосфора, гетероциклических соединений и ацетилена. Образование связи углерод-фосфор остается важной задачей химии фосфорорганических соединений. Особое внимание уделяется методам прямого образования связей С-Р из элементного фосфора. Эта область химии получила активное развитие в нашем институте. Под руководством академика Б.А. Трофимова была открыта и разработана реакция элементного фосфора (или генерируемого из него фосфина) с электрофилами в присутствии сверхсильных оснований. В результате стали доступными органические фосфины и фосфинхалькогениды, широко используемые как экстрагенты благородных металлов и трансурановых элементов, специальные растворители для дизайна проводящих наноматериалов, лиганда для металлокомплексов различного назначения, экологически безопасные (не содержащие атомов галогена) антипарены. Новый импульс развития получили реакции присоединения вторичных фосфинов и фосфинхалькогенидов к кратным связям (алкенам, алкинам, альдегидам, кетонам), протекающие с образованием новых С-Р связей, а также реакции окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с НН-, НО- и HS-соединениями (реакции типа Атертона-Тодда). Важной и актуальной остается разработка направленных методов синтеза функциональных фосфинхалькогенидов, содержащих фармакофорные пиридионидные заместители, обладающие противоопухолевой и анти-ВИЧ активностью.

Работы в области химии ацетилена являются ведущим направлением научных исследований нашего института. Недавно свое систематическое развитие обрела синтетическая концепция, в основу которой положено использование цвиттер-ионов – аддуктов нейтральных нуклеофилов с электронодефицитными ацетиленами применительно к функционализации и модификации имидазолов, бензимидазолов и конденсированных пиридинов.

Исследования по теме данной диссертации проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН, проекты: «Разработка методов направленного синтеза новых веществ и материалов (в том числе, наноструктурированных) для критических технологий на основе ацетилена и его производных» (№ государственной регистрации 01.2.00704816), «Разработка новых атом-экономных реакций ацетилена, его замещенных и производных, фундаментальных гетероциклов, элементного фосфора, фосфорорганических и фосфорхалькогенорганических соединений, в том числе, с участием активированных анионов, цвиттер-ионов, карбенов и радикалов с целью получения физиологически активных веществ и инновационных материалов для передовых технологий» (№ государственной регистрации 01201281991) и «Развитие методологии органического и элементоорганического синтеза на

базе новых атом-экономных, энергосберегающих и экологичных реакций ацетилена и его производных (продуктов газо-, нефте- и углопереработки) 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 (научная школа академика Б.А. Трофимова, гранты НШ-263.2008.3, НШ-3230.2010.3, НШ-1550.2012.3, НШ-156.2014.3, НШ-7145.2016.3) и молодых российских ученых (грант МК-629.2010.3), а также были поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (гранты № 07-03-00562, 08-03-98012_р_сибирь, № 12-03-31631, № 15-03-01257а, и Российским научным фондом (грант № 18-73-10080 «Электрофильные ацетилены как триггеры и окислители в S_N^H Ar реакциях азинов с РН-нуклеофилами: развитие химии фосфорилированных азинов»).

Цель работы: получение новой фундаментальной информации в пограничной области химии фосфора, гетероциклических соединений и ацетилена: синтез востребованных функциональных фосфорорганических соединений на основе доступных вторичных фосфинхалькогенидов, в том числе, с участием пиридиноидов и ацетиленов.

При этом решались следующие задачи:

- развитие удобных подходов к синтезу новых представителей функциональных пиридилсодержащих третичных фосфинхалькогенидов с реакционноспособными гидроксильными заместителями путем некatalитического атом-экономного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к функциональным альдегидам и кетонам; изучение влияния строения исходных субстратов на эффективность этих реакций, а также возможности их проведения без растворителя;
- разработка методов синтеза новых производных халькогенофосфиновых кислот на основе окислительного кросс-сочетания вторичных фосфинхалькогенидов с HN-, HO- и HS-соединениями в системе CCl_4/Et_3N ; изучение возможности осуществления этих реакций в отсутствие основания;
- реализация и изучение оригинальной трехкомпонентной реакции между вторичными фосфинхалькогенидами, пиридиноидами (пиридинами, хинолинами, изохинолинами) и электронодефицитными ацетиленами: синтез глубокофункциональных дигидропиридиноидов и (или) халькогенофосфорилпиридиноидов;
- создание новой общей стратегии синтеза халькогенофосфорилдигидро- и тетрагидропиридиноидов на основе некatalитического присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к хинолинам, изохинолинам и акридину.

Научная новизна и практическая значимость работы. Систематически изучены реакции вторичных фосфиноксидов, -сульфидов и -селенидов с альдегидами и кетонами и получены новые данные о закономерностях

образования связи С-Р с участием кратных связей С=О и указанных РН-аддендов. Впервые реализована практически количественная реакция клик-присоединения вторичных фосфинхалькогенидов в ряду альдегидов и кетонов в некatalитических условиях и без растворителя.

Вторичные фосфинхалькогениды успешно использованы для фосфорилирования различных по природе и строению соединений, содержащих НN-, НO- и HS-функции. На основе этих реакций, протекающих в системе CCl₄/Et₃N, разработана общая стратегия направленного синтеза ранее неизвестных, в том числе функционализированных производных халькогенофосфиновых кислот. На примере вторичных фосфинсульфидов или фосфинселенидов, спиртов или фенолов впервые показано, что окислительное кросс-сочетание указанных реагентов по типу Атертона-Тодда можно проводить в среде CCl₄ без использования основания.

Систематически изучены и разработаны оригинальные некatalитические реакции вторичных фосфинхалькогенидов с пиридиноидами (пиридинами, хинолинами, изохинолинами и акридином) и электронодефицитными ацетиленами (алкилпропиолатами, диэтилацетилендикарбоксилатом, ацилацетиленами, ацилфенилацетиленами, фенилцианацетиленом), приводящие, в зависимости от строения исходных реагентов и экспериментальных условий (температуры, соотношения реагентов, в присутствии или без органического растворителя), к ранее неизвестным С-халькогенофосфорильным N-этенилдигидропиридинам, С-халькогенофосфорильным N-этенилдигидро(изо)хинолинам, 4-халькогенофосфорилпиридинам, 9-фосфорил-9,10-дигидроакридинам, 2,4-бис(диорганилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинам и 1,3-бис(диорганилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинам.

Показано, что вторичные фосфиноксиды реагируют с пиридинами, хинолинами, изохинолинами и эфирами ацетиленкарбоновых кислот, ацил- и фенилцианацетиленами (комнатная температура или незначительное нагревание до 50-70°C, мольное соотношение реагентов ~ 1:1:1, MeCN) по схеме винилфосфорилирования, образуя, в основном, кинетические продукты – функциональные 1,2-дигидропиридины и 1,2-дигидро(изо)хинолины. В аналогичных условиях реакция вторичных фосфинсульфидов и фосфинселенидов с пиридинами и указанными ацетиленами приводит к образованию соответствующих 1,4-дигидропиридинов.

На примере взаимодействия вторичных фосфинхалькогенидов с пиридинами и ацил- или ацилфенилацетиленами, приводящего к образованию 4-халькогенофосфорилпиридинов, обнаружен новый тип нуклеофильного замещения атома водорода в гетероароматическом кольце (S_N^HAr реакция), абсолютной новизной которого является использование в качестве окислителей ацилацетиленов, которые при этом стереоселективно восстанавливаются до соответствующих E-алканов.

Обнаружен неожиданный некatalитический перенос атома селена от вторичных фосфинселенидов к ацилфенилацетиленам в присутствии воды и

разработан новый удобный подход к формированию связи углерод-сelen и к синтезу функциональных бис(2-ацилвинил)селенидов.

Осуществлено некатализитическое фосфорилирование хинолинов и акридина вторичными фосфинхалькогенидами (как в присутствии, так и в отсутствие электронодефицитных ацетиленов) с образованием соответственно 2,4-бис(диорганилфосфорил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов и 9-халькогенофосфорил-9,10-дигидроакридинов. Найдены препаративные условия их окисления до ароматических 2,4-бис(диорганилфосфорил)хинолинов и 9-фосфорилакридинов.

На основе доступных 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*.

Таким образом, настоящая диссертационная работа вносит существенный вклад в развитие химии вторичных фосфинхалькогенидов и обогащает элементоорганическую химию удобными препаративными методами синтеза новых (или ранее труднодоступных) представителей таких важных классов органических соединений, как глубокофункционализированные (содержащие пиридионидные, N-этенильные и гидроксильные группы) третичные фосфинхалькогениды, а также производные функциональных халькогенофосфиновых кислот.

Достоверность и надежность полученных результатов обеспечена использованием современных методов синтеза и анализа синтезированных соединений при помощи мультиядерной спектроскопии ЯМР, ЭПР, ИКС, РСА и элементного анализа.

Личный вклад автора состоял в постановке цели и задач исследования, разработке методов синтеза описанных соединений, анализе литературы, обсуждении и обобщении всех полученных результатов, формулировании научных положений и выводов, которые выносятся на защиту.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертации опубликованы 45 статей и тезисы 11 докладов; из них 5 статей - в журналах Q₁ (Org. Lett., Chem. Commun., J. Org. Chem., Org. Biomol. Chem.).

Материалы диссертационной работы полно изложены в работах, опубликованных соискателем.

Автореферат диссертационной работы соответствует её содержанию.

Диссертация отвечает требованиям пункта 14 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., и не содержит заимствованных материалов и результатов без ссылок на авторов и источник заимствования.

Диссертация Волкова П.А., представленная на соискание ученой степени доктора химических наук, **соответствует специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений, химические науки.** В диссертации принципиально дополнена фундаментальная химия вторичных

фосфинхалькогенидов на примере их оригинальных трехкомпонентных реакций с пиридиноидами и электронодефицитными ацетиленами, процессов их окислительного кросс-сочетания с соединениями, содержащими HN-, HO- и HS-группы (реакции типа Атертона-Тодда), а также в условиях некатализитического нуклеофильного присоединения вторичных фосфинхалькогенидов к альдегидам и кетонам. В результате разработаны эффективные, отвечающие современным экологическим требованиям методы синтеза ранее неизвестных или труднодоступных функциональных третичных фосфинхалькогенидов и производных фосфиновых кислот.

Диссертация «Исследования в пограничной области химии фосфора, гетероциклических соединений и ацетилена: новые направления» Волкова Павла Анатольевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений в диссертационном совете 24.1.165.01 (Д 003.052.01) при ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Заключение принято на заседании специализированной секции "Химия элементоорганических соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Результаты голосования: "за" – 17, "против" – нет, "воздержалось" – нет.
Протокол №151 от 30 июня 2021 г.

Председатель специализированной секции
"Химия элементоорганических соединений"
Учёного совета Иркутского института химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН
д.х.н., профессор, заведующий лабораторией
халькогенорганических соединений
ФГБУН ИрИХ СО РАН

Потапов В.А.

Секретарь специализированной секции
к.х.н., старший научный сотрудник
лаборатории функциональных полимеров
ФГБУН ИрИХ СО РАН

Болгова Ю.И.