

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Филиппова Игоря Романовича
«Изучение взаимодействия алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов с илидами пиридиния», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности

1.4.3. - органическая химия

Вследствие широкого применения азотсодержащих гетероциклов в разных областях науки, медицины и техники, поиск и разработка новых методов и подходов к синтезу и функционализации таких соединений является очень актуальной темой органической химии. Электронодефицитные ацетилены хорошо зарекомендовали себя как удобные реагенты для модификации и функционализации этих систем. Высокая энергоёмкость тройной связи позволяет проводить реакции в мягких условиях, электронодефицитная группа, активирующая тройную связь, способствует регионаправленности реакции и гарантированно входит в состав продукта, а при определенных условиях может подвергаться дальнейшим превращениям.

В меньшей степени проводились исследования реакционной способности представителей электронодефицитных ацетиленов, содержащих при тройной связи такие гетероатомные заместители как диэтилфосфонатная, сульфонильная, алкоксильная группы или атомы галогенов, которые позволяют осуществить подходы к новым библиотекам функционализированных и модифицированных гетероциклов, дополнить существующие и открыть новые горизонты в этой области химии. Поскольку фосфонатная - это одна из ключевых химических групп, вовлекаемых в биологические процессы, введение ее в остов таких биологически активных циклов, как пиразоло[1,5-*a*]пиридинов и индолизинов, может способствовать разработке новых кандидатов для прекурсоров лекарственных средств. Все это отражает актуальность настоящей работы.

Впервые в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения к илидам пиридиния Филипповым Игорем Романовичем введены нефторированные замещенные этинилфосфонаты или –тозилаты. Для реализации этих реакций проведен подбор условий: варьировались основания, растворители, в некоторых случаях добавки окислителей.

При систематическом изучении реакций между нефторированными фенил- и алкилэтинилфосфонатами и солями N-аминопиридиния удалось найти условия (5 экв. K_2CO_3 , ДМСО, 10 мол% $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$, 20-25 °C) для региоселективного синтеза представительного ряда диэтил пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонатов, замещенных по положению 2 фенильным или алкильными группами. Вовлечение в реакцию с солями N-аминопиридиния более активных триметилсилил-, хлор-, йод-, фенокси-, диэтоксифосфорил- этинилфосфонатов позволяет проводить реакцию без добавки девятиводного нитрата железа (III). В случае триметилсилильного ацетилена происходит элиминирование этой группы и образуется диэтил пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонат с незамещенным положением 2. В свою очередь, галоген-, фенокси-замещенные ацетилены и тетраэтил ацетиленбисфосфонат приводят к пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-фосфонатам, содержащим в положении 2 соответствующие атомы и группы, перспективные для дальнейших химических операций, например, кросс-сочетания и различные трансформации, усиливая потенциал практического применения полученных соединений.

Такие предшественники илидов пиридиния, как соли Крёнке – N-(бензоилметил)пиридиний бромиды или N-(этоксикарбонилметил)пиридиний бромиды, успешно введены в реакцию с нефторированными этинилфосфонатами (5 экв. K_2CO_3 , ДМСО или MeCN, 20-25 °C или 90 °C), приводящую к новому семейству индолизинил-1-фосфонатов со свободным или содержащим фенильное кольцо положением 2.

Потенциал практического применения разрабатываемого 1,3-диполярного циклоприсоединения продемонстрирован синтезом нуклеозидных аналогов. Для этого

использовали два подхода. Первый вариант заключался во взаимодействии производного N-аминопиридиний замещенной рибозы с этинилфосфонатами или эфирами ацетиленкарбоновых кислот и приводил к пиразоло[1,5-*a*]пиридинам, содержащим остаток рибозы в пиридиновом цикле. Второй подход – реакция между этинилэтоксикарбонил замещенного производного рибозы с триметилбензолсульфонатом N-аминопиридиния, в результате которой был получен пиразоло[1,5-*a*]пиридин с остатком рибозы в пиразиновом цикле.

Соли Крёнке и N-аминопиридиния также успешно вовлечены в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с этинилсульфонами (K_2CO_3 , MeCN, 20-25 °C) с образованием соответствующих индолизинов и пиразоло[1,5-*a*]пиридинов, функционализированных фармакофорной сульфонильной группой.

Впервые обнаружено, что реакция между солью 1,2-диаминопиридиния и диэтил хлорэтинилфосфонатом (K_2CO_3 , MeCN, 20-25 °C) протекает по другому маршруту, формально включающему [4+1]-циклоприсоединение и элиминирование галогена, с образованием [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридиниметилфосфоната. Синтетический потенциал последнего был продемонстрирован в синтезе широкого ряда алифатических, ароматических и гетероароматических стильбенов с триазолопиридиновым заместителем.

Игорь Романович провел скрупулезный анализ литературных данных по известным методам получения алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов и их применению в синтезе гетероциклических соединений. Литературный обзор охватывает работы от начала исследований до наших дней и позволяет получить представление о современном состоянии в этой области. Соискатель отмечает, что большой вклад в развитие синтеза гетероциклических соединений на базе фторалкилированных этинилфосфонатов внесли отечественные научные группы. Литературный обзор требует небольшой корректировки и по структурированию, и по объему (поскольку занимает около трети от всей диссертации – 48 из 153 страниц). Эти моменты легко устранимы:

-В разделах, где освещен синтетический потенциал этинилфосфонатов и этинилсульфонов для получения различных гетероциклов, непосредственно не относящимся к теме диссертации, не стоит давать подробное описание зависимости выходов от природы заместителей и подобные частные моменты.

-Раздел «Конденсации бифункциональных соединений с этинилфосфонатами» следует переименовать, поскольку многие реакции, приведенные здесь, не относятся к конденсациям.

-Следует объединить подразделы «Синтез полизамещенных 3-фосфонилхинолинов», «Синтез 3-фосфонил-2-фторалкилазаксантонов» и «Синтез индолиденов», так как второй подраздел – это частный случай первого, а индолидены представлены одним примером, который также дублировался в подразделе «Синтез... 3-фосфонилхинолинов».

Из подраздела «Синтез индолил-3-фосфонатов» следует переместить реакцию [3+2]-циклоприсоединения 2-аминопиридинов к хлорэтинилфосфонатам, приводящую к имидазо[1,2-*a*]пиридинам, в соответствующий раздел - «Алкинилфосфонаты в реакциях [3+2]-циклоприсоединения», и дополнить этот материал схемой образования.

-Для более компактного представления литературных результатов нужно избегать лишнего дробления схем и объединить 68 и 69, 71 и 72, 91 и 92 схемы.

Из технических замечаний – очень часто встречается сбой в нумерации соединений (продукт **20**, а не **4a** на стр. 22, **7e**, а не **7d** на схеме 27, **24**, а не **25** на схеме 29, **22**, а не **31** на схеме 36, **50**, а не **51** на схеме 52, **13a,b**, а не **11a,b** на схеме 54 (аналогично на схеме 66), соединения **73** (схема 59) и **76** (схема 62) – по строению это соединение **72** (Схема 58), продукт **83** (Схема 68) по строению совпадает с продуктом **80h** (схема 66), продукт **110** – с продуктом **114** в схеме 89 и пр.); отсутствие расшифровки заместителей - X в схеме 21, для некоторых R' в схеме 69 (там же стоит прочерк в некоторых строках для соотношения продуктов); неправильные и неудачные выражения – «выделение галогеналкила» (стр.

12), «Синтез тиадиазол-2-тионов» нужно исправить на «Синтез тиадиазолотиадиазолов» (стр.31), стр. 54 «в продукте **114** наблюдалось элиминирование уксусной кислоты» (при образовании тозилциклогексадиенилфенилселана **114** не могла выделяться уксусная кислота, поскольку в продукте ацетильной группы уже нет).

Методическая часть логично начинается с описания подходов к синтезу этинилфосфонатов, этинилсульфонов и солей Крёнке и N-аминопиридиния и их спектральных характеристик. Поскольку в большинстве случаев это описанные ранее подходы и известные соединения, то необходимо дать соответствующие ссылки. Если внесены новаторские решения в экспериментальные процедуры, то следует более подробно их изложить: везде указать загрузки исходных веществ, объем используемого растворителя, температурный режим, соотношение растворителей в элюенте. Методическая часть, посвященная непосредственно синтезу пиразолопиридинил-3-фосфонатов, индолизинил-1-фосфонатов или -тозилатов, нуклеозидных аналогов, содержащих фосфонатную группу, и винилтриазолопиридинов, требует проверки в отношении загрузок исходных реагентов, поскольку практически в каждой части найдены систематические расхождения в значениях выходов продуктов, в некоторых случаях приведено неполное описание спектроскопических данных, отсутствуют данные элементного анализа или массы высокого разрешения. Для изомерных продуктов **127b** и **127c**, а также **129g** и **129i** рассчитанные значения масс молекулярных ионов различаются. Для сравнения рассчитанного значения массы замещенных винилтриазолопиридинов **158** и **159** и полученного значения нужно представлять следующую запись $[M-H]^+$, а не $[M]^+$.

В общей части не указано:

- что контроль за ходом реакции в некоторых случаях проводили с помощью ЯМР спектроскопии на ядрах ^{31}P ;
- частоты для съемки ЯМР ^1H кроме 300 и 400 МГц были использованы также 500, 600 МГц, для ^{13}C кроме 106 МГц – 75, 101, 126, 151 МГц;
- частоты для съемки спектров ЯМР ^{31}P и ^{19}F и марки спектрометров;
- внутренний стандарт при съемке спектров ЯМР в растворах DMSO-d_6 , ацетон- d_6 и D_2O ;
- не указаны приборы для определения температуры плавления, элементного анализа, УФ спектроскопии, рентгеноструктурного анализа.

Во второй главе, посвященной обсуждению результатов, приведены подходы, с помощью которых были синтезированы алкинилфосфонаты и алкинилсульфоны, и далее вовлечены в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с илидами пиридиния. Здесь подробно описан подбор условий реакций, охват и границы применимости циклоприсоединения, приводятся предполагаемые механизмы образования продуктов. Также проведен анализ зависимости выходов продуктов от электронной природы заместителей и их положения в исходных реагентах. Украшением работы, кроме синтеза целевых аннелированных гетероциклов, функционализированных фармакофорными фосфонатной и тозилатной группами, является вовлечение их в дальнейшие химические превращения с целью синтеза полезных соединений-платформ для материаловедения. Так, из диэтил [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил-2-метилфосфоната по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса с карбонильными соединениями наработан ряд функционализированных винилтриазолопиридинов, для одного представителя которых сняты спектры поглощения и флуоресценции. Синтезирован комплекс пиразолофенантролинил-3-тозилата **160i** и оксифениленбис(дифенилфосфана), который также обладает фотоактивностью.

Выводы согласуются с целью и поставленными задачами и отражают суть работы. При знакомстве с диссертацией И. Р. Филиппова возникли замечания и вопросы. На обсуждение диссертационного совета можно вынести следующее:

При исследовании влияния заместителей в исходных реагентах на выход, например, фосфорилированных пиразолопиридинов не хватает данных варьирования арильной части в этинилфосфонатах.

Влияет ли анион N-аминопиридиниевой соли на 1,3-диполярное циклоприсоединение к этинилфосфонатам? Почему отработку условий проводили на тетрафторборате N-аминопиридиния, а для расширения реакции применяли триметилбензолсульфонат N-аминопиридиния?

При взаимодействии триметилбензолсульфоната N-аминохинолиния с фенол- и триметилсилилзамещенными этинилфосфонатами в системе K_2CO_3 /ДМСО происходила окислительная димеризация гетероциклического реагента в дихинолинотетразин. Что в этом случае происходило с ацетиленом? Аналогичную реакцию с этинилсульфонами проводили в системе K_2CO_3 /MeCN с успешным образованием целевого пиразолохинолина. Возможно ли при смене растворителя или увеличении температуры в случае этинилфосфонатов направить реакцию в сторону образования пиразолохинолинов?

Можно ли осуществлять синтез индолизинов **134**, **135** и **164** непосредственно из пиридинов, ацил- или этоксикарбонилметил бромидов и этинилфосфонатов **9** или тозилатов **11**?

Не наблюдалось ли элиминирование ацильной группы из ацил-замещенных индолизинов **134** или **164** в условиях реакции по аналогии с процессом, описанным в работе *Tetrahedron*, **2018**, 74, 35-141?

В схемах 109, 113 с маршрутами образования пиразолопиридинов и индолизинов на некоторых стадиях не соблюден зарядовый баланс.

Отличие методов А и Б синтеза 1-тозилиндолизинов **160** заключается лишь в разном времени реакции: в первом случае – это ночь, во втором – 30 мин, при прочих равных условиях. В связи с этим возникает вопрос о стабильности целевых продуктов в среде K_2CO_3 /MeCN: может ли низкий выход 5-метокси-3-тозилпиразолопиридина **160f** (18%) быть связан с тем, что за ночь продукт подвергается деструкции? Какие еще вещества в случае низких выходов продуктов **160** были выделены из реакционных смесей?

Стр. 90. Почему в случае соли N-аминофалазиния нарушается региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения к TMS-тозилацетилену **11b** и получается продукт с положением тозильной группы в положении 2?

Почему при реакции солей N-амино-3-циано- и диэтилацетамидопиридиния с TMS-тозилацетиленом **11b** селективно образуется только один региоизомер в отличие от аналогичной реакции с производным 3-бромпиридиния?

В списке литературы найдены повторяющиеся ссылки – 2, 17, 105; 12, 174; 13, 175; 16, 120; 18, 103; 19, 83; 20, 82; 21, 180; 24, 93; 25, 94; 67, 182; 55, 185; 58, 111; 97, 156, 173; 118, 169; 119, 165.

Вышеперечисленные замечания и вопросы не являются принципиальными и не снижают достоинств диссертационной работы, которая выполнена на хорошем современном уровне и производит благоприятное общее впечатление.

В целом диссертационная работа И.Р. Филиппова является завершенной научно-квалификационной работой.

Основные результаты опубликованы в научной печати в виде трех статей в рецензируемых журналах и тезисов докладов, представленных на международной и четырех российских конференциях.

Аннотация и публикации полно отражают содержание диссертации.

Подводя итог, можно сказать, что Филипповым И. Р. представлена научно-квалификационная работа «Изучение взаимодействия алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов с илидами пиридиния», в которой изложено решение задачи, имеющей важное значение для органической химии. Материал диссертации отвечает требованиям,

изложенным в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в редакции Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 г. Автор диссертации достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.

18 ноября 2024 г.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (02.00.03. - органическая химия),
главный научный сотрудник лаборатории непредельных
гетероатомных соединений ФГБУН ФИЦ «Иркутского
института химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук»

Адрес места работы: г. Иркутск, ул. Фаворского, 1

Тел.: тел. (395-2)42-55-85

e-mail: belyaeva@irioch.irk.ru



Беляева Ксения Васильевна

Подпись заверяю

Ученый секретарь

ФГБУН ФИЦ «Иркутского

института химии им. А.Е. Фаворского

Сибирского отделения

Российской академии наук»



Комарова Татьяна Николаевна

