

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Филиппова Игоря Романовича

«Изучение взаимодействия алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов с илидами пиридиния», на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3 – Органическая химия.

Актуальность темы исследования.

Поиск эффективных и экономичных методов синтеза полезных для человечества материалов всегда было и будет приоритетным направлением развития химии. Представленная работа направлена на развитие химии таких гетероциклических систем, как индолизины, пиразоло[1,5-а]пиридины и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридины. Индолизины находят применение в производстве красителей, солнечных батарей, а также препаратов от рака и диабета. Пиразоло[1,5-а]пиридин служит основой в разработке различных лекарственных препаратов, обладающих к примеру противотуберкулезной или противомалярийной активностью; препарат «Ибудиласт» с остовом пиразоло[1,5-а]пиридина рассматривается как перспективное средство для терапии множественного рассеянного склероза. Представители [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина помимо биологической активности проявили себя в качестве светоизлучающих материалов. Несмотря на то, что методы синтеза и функционализации подобных соединений достаточно хорошо развиты, остаются малоизученными процессы их получения путем взаимодействия солей Крэнке и *N*-аминопиридиния с ацетиленами, несущими диэтилфосфонатную, сульфонильную, алкокси-группу или атом галогена. Такой подход позволяет более эффективно получать конденсированные гетероциклические системы с необходимыми функциональными группами, среди которых биологически значимая – фосфонатная. Все вышесказанное предопределяет актуальность работы.

Характеристика диссертации.

Работа изложена на 153 страницах машинописного текста, содержит 134 схемы, 9 рисунков, 2 таблицы. Работа состоит из списка используемых сокращений, введения, обзора литературных данных (Глава 1), основной части (Глава 2), заключения, экспериментальной части (Глава 3), и списка цитируемой литературы (185 литературных источников).

Во «Введении» обоснована актуальность темы диссертации, обозначены цель и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также сформулированы положения, выносимые на защиту.

Глава 1 – «Литературный обзор» содержит актуальную информацию о методах генерации алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов, подробно разобраны методы использования данных ацетиленов в синтезе гетероциклических и ароматических соединений. Данная часть весьма объемна, неплохо структурирована и насыщена информацией. Глава 2 – «Основная часть» содержит детальное описание проведенного исследования и разделена на несколько подразделов: синтез диэтил пиразоло[1,5-а]пиридинил-3-фосфонатов, индолизинил-1-фосфонатов, гетероциклических соединений из этинилсульфонов и алкенов из диэтил [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил-2-метилфосфоната по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса, а также изучение подходов к синтезу нуклеозидных аналогов, содержащих фосфонатную группу. Материал в целом изложен ясно и содержит в достатке необходимые иллюстрации, в том числе возможные механизмы протекания реакций.

В главе 3 «Экспериментальная часть» представлены методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений. Строение соединений подтверждено методами масс-спектрометрии, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F , а также в отдельных случаях – РСА.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Впервые на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-алкил- и 2-фенилэтинилфосфонатов с солями *N*-аминопиридиния были синтезированы диэтил 2-фенил- и 2-алкилпиразоло[1,5-а]пиридинил-3-фосфонаты. Показано, что реакционная способность этинилфосфонатов уменьшается при замене фенильного заместителя на алкильный радикал и затем на объёмный алкильный радикал. Добавление нитрата железа (III) увеличивает конверсию ацетилена и становится критически важным для ацетиленов с объёмными алкильными заместителями. Диэтилтриметилсилилэтильфосфонат и тетраэтилэтинилбисфосфонат реагируют активнее и дают продукты циклоприсоединения с более высоким выходом без необходимости добавления нитрата железа (III).

Впервые получены пиразоло[1,5-а]пиридинил-3-фосфонаты со свободным положением 2 и пиразоло[1,5-а]пиридинил-2,3-бисфосфонаты.

Изучено взаимодействие не активированных фторалкильными заместителями этинилфосфонатов со сгенерированными из солей Крёнке метидами пиридиния, результатом которого стали соединения индолизинил-1-фосфонатов и 2-фенилиндолизинил-1-фосфонатов.

Обнаружено, что взаимодействие соли 1,2-диаминопиридиния и диэтил хлорэтинилфосфоната приводит к [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил-2-метилфосфонату, который далее был применен в синтезе линейки различных практически значимых стильбенов по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса.

На основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения солей пиридиния и триметилсилилтозилацетилена показана возможность получения пиразоло[1,5-*a*]пиридинил-3-тозилатов и индолизинил-1-тозилатов. Выявлена зависимость реакционной способности этинилсульфона от замещения при тройной связи и сульфо-группы.

Стоит отметить, что практически во всех описанных превращениях наблюдается высокая селективность, приводящая к образованию только одного региоизомера. Разработанные синтетические протоколы позволяют получать широкий набор функционализированных индолизинов, пиразоло[1,5-*a*]пиридинов и [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов, обладающих потенциалом применения в дизайне лекарственных препаратов и электронных компонентов.

По содержанию рецензируемой работы можно выделить следующие вопросы и замечания:

Глава 2.

- Отсутствуют пояснения выбора заместителей у этинилдиэтилфосфонатов в синтезе производных пиразоло[1,5-*a*]пиридина. Почему, например, не использовался химический шаг в одно метиленовое звено у алкил-замещенных производных? Возможно ли использование гетарил-замещенных алкинилфосфонатов или диацетиленовых производных в этих процессах? Не хватает также развития в сторону разнообразия ароматических ацетиленов.
- В тексте указано на то, что для синтеза **126h** модифицировали методику, однако нет данных про выход, также как и самой методики в экспериментальной части.
- Путаница с нумерацией соединений: **21a** в литературном обзоре хинолиновое производное, в основной части **21a** – диэтилхлорэтинилфосфонат, а в синтезе **3b** (**№2**) **21a** меняет номер на **2b**. Двойная нумерация **126a** и **7c** у одного соединения. На схеме 109 изображены соединения **133a-c**, которые не соответствуют таковым в экспериментальной части.
- Несмотря на то, что продукт 155 целевой и вероятно новый, не приведены в основной части какие-либо данные паспортизации. В экспериментальной части имеются лишь данные ЯМР, чего явно недостаточно. С чем это связано?
- Не совсем ясно предложение-оправдание: «Соединения **158l,o** продемонстрировали крайне слабую растворимость в CDCl_3 и даже полярном DMCO-d_6 , поэтому они были охарактеризованы лишь методом ЯМР ^1H .» (стр. 85-86). Если эти соединения являются новыми, то что мешает провести элементный анализ или записать, например, ИК-спектр?
- Не лишней была бы оценка фотофизических свойств медного комплекса пиразоло[1,5-*a*][1,10]фенантролинил-3-тозилата в сравнении с аналогами. Насколько перспективен этот лиганд для подобного применения?
- В разделе «научная новизна» и экспериментальной части указано, что при взаимодействии галогенэтинилфосфонатов с солью 1,2-диаминопиридиния возможно получение [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил-2-метилфосфоната, хотя в «основной части» речь идет только про хлорпроизводное.

- На схемах местами отсутствует нумерация соединений или она вовсе перепутана.

Глава 3.

- Отсутствует информация о приборах РСА, элементного анализа, УФ спектроскопии, приборе для определения температуры плавления.
- Местами отсутствуют ссылки на известные опубликованные вещества.
- При наличии выходов веществ в граммах, нет конкретных данных об исходных загрузках.
- Там, где указано на очистку веществ методом колоночной хроматографии не хватает данных R_f веществ.
- Как подтверждалась чистота полученных соединений?
- Для твердых веществ отсутствуют данные элементного анализа.
- Отсутствует температура плавления для соединений **128f, 130d,f, 132d, 159j,k, 160a, 160b,c,g,m, 162a-c, 164a,c,d,e**
- Для соединений **158a-e,g,h,i,j,l,n,o, 159a,d,e,f,g,h** указано, что « $T_{пл.}$ более $250^{\circ}C$ ». Это некорректно, с чем это связано, приборные ограничения?
- В списке литературы присутствуют повторяющиеся ссылки, а также ссылки, оформленные не по правилам.
- Нет четкой информации о том какие новые соединения были получены и паспортизованы? Для этого была бы кстати сводная таблица в приложении.

Замечания по большей части относятся к не совсем удачному оформлению работы, не являются принципиальными и не снижают ее общую высокую оценку.

Автореферат полностью отражает ключевые моменты диссертации, а также ее логику.

Основные результаты работы опубликованы в виде 3 научных статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 5 тезисов докладов на конференциях российского и международного уровня.

Выводы работы вполне соответствуют полученным данным. Работа представляет собой выполненное на хорошем уровне **завершенное** научное исследование и убедительно демонстрирует высокую теоретическую подготовку и высокий уровень соискателя как химика – синтетика.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Филиппова Игоря Романовича «Изучение взаимодействия алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов с илами пиридиния» представляет собой **научно-квалификационную работу, в которой были решены задачи по разработке эффективных подходов к синтезу функционализированных фосфонатных или сульфонатных производных индолизина и пиразоло[1,5-a]пиридина, имеющие высокую практическую значимость.**

Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор Филиппов Игорь Романович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки).

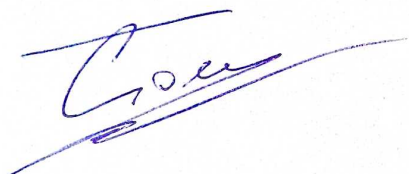
Официальный оппонент:

Толстиков Святослав Евгеньевич, кандидат химических наук (специальность 1.4.3 (02.00.03) – Органическая химия), старший научный сотрудник лаборатории многоспиновых координационных соединений.

E-mail: tse@tomo.nsc.ru; тел. (383) 330-81-14, +7 913 907 96 34.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская 3а. itc@tomo.nsc.ru.
<https://www.tomo.nsc.ru/>

15.11.2024



*Подпись С.Е. Толстикова
завверено*



*Ученый секретарь
МТЦ СО РАН*

Ф.К.Н. Т.В. Родченко

15.11.24

