

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
(НПОХ СО РАН)

просп. Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск,
630090, Российская Федерация
Тел.: (383) 330-88-50, факс: (383) 330-97-52
E-mail: benzol@nioch.nsc.ru <http://www.nioch.nsc.ru>
ОКПО 03533903, ОГРН 1025403651921
ИНН/КПП 5408100191/540801001

На № 20.09.2024 № 15326- 03-68 /
от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической
химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук
(НПОХ СО РАН)
д.ф.-м.н., профессор



Е.Г. Багрянская

«22» сентября 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук (НПОХ СО РАН).

Диссертация Филиппова Игоря Романовича «Изучение взаимодействия алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов с илидами пиридиния» выполнена в Лаборатории фотоактивируемых превращений НПОХ СО РАН.

Соискатель Филиппов Игорь Романович работает в НПОХ СО РАН с 01 июля 2017 года по настоящее время и занимает должность младшего научного сотрудника Лаборатории фотоактивируемых превращений.

В 2020 году Филиппов Игорь Романович окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Факультет естественных наук по специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия», кафедра органической химии.

С «01» сентября 2020 года зачислен на обучение в очную аспирантуру НПОХ СО РАН по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки», специализация «Органическая химия» (приказ о зачислении № 22 от «21» августа 2020 г.), с 09.12.2022 г. приказом № 46-асп от «09» декабря 2022 г. переведен на обучение по программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, реализуемым в соответствии с федеральными государственными требованиями (ФГТ) по научной специальности 1.4.3 «Органическая химия» (химические науки) и по настоящее время продолжает обучение в очной аспирантуре НПОХ СО РАН.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана НИОХ СО РАН в 2024 году.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого Совета НИОХ СО РАН (протокол № 12 от «17» сентября 2024 г.).

Научный руководитель: к.х.н., с.н.с. Воробьев Алексей Юрьевич, заведующий лабораторией фотоактивируемых превращений.

Отзыв рецензента к.х.н., доцента, старшего научного сотрудника кафедры «Газопереработка, специальные и водородные технологии» ФГБОУ ВО «Самарский государственный университет» Осипова Дмитрия Владимировича на диссертационную работу – положительный.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

Актуальность темы. Ацетилены как класс соединений активно и всесторонне изучаются уже более 100 лет, поскольку обладают уникальной реакционной способностью, связанной с наличием тройной С-С связи: повышенная С-Н-кислотность терминальных ацетиленов, возможность присоединения как электрофилов, так и нуклеофилов, участие в окислительно-восстановительных процессах, а также возможность применения алкинов в перициклических реакциях с целью синтеза циклических, ароматических и гетероциклических соединений. Будучи столь универсальным строительным блоком, ацетилены крайне интересны как с точки зрения их модификации, с вытекающими из их свойств перспективами синтеза более функционально сложных структур, так и расширения области применения модифицированных производных. Несмотря на бурное развитие химии ацетиленов, большинство исследований сосредоточены вокруг углерод-центрированных заместителей при тройной связи. Данных о реакционной способности ацетиленов, где тройная С-С связь соединена с гетероатомом, на порядок меньше, особенно для случаев сохранения гетероатомного заместителя в конечной структуре. Последний подход – сохранение заместителя – весьма интересен с методологической точки зрения, поскольку, используя такие ацетилены в качестве строительных блоков можно получать широкий набор карбо- и гетероциклических соединений с функциональной группой в небольшое число стадий. Альтернативные подходы к введению гетероатомной функциональной группы могут быть сопряжены с многостадийными превращениями, либо использованием жестких условий.

В рамках данной работы предполагалось исследование взаимодействия алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов с илидами пиридиния: метилидами пиридиния и пиридилий-N-имидами. Актуальность этого исследования заключается в том, что получающиеся продукты, индолизины, пиразоло[1,5-а]пиридины и [1,2,4]триазоло[1,5-

а]пиридины, находят применения как в области медицинской химии для дизайна новых биологически активных веществ, так и в области дизайна новых материалов. Остовы пиразоло[1,5-а]пиридина используются в дизайне ингибиторов DDX3X геликазы, Рап-JAK киназы, р38 киназы, а также ингибиторов D3 дофаминовых рецепторов, противотуберкулезных и противомаларийных агентов. Индолизины, будучи природным гетероциклическим соединением, также находят применение в медицинской химии. Остов [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина очень популярен в дизайне светочувствительных функциональных материалов, например, органических диодов и транзисторов.

Научная новизна работы. Впервые по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения были синтезированы диэтил 2-фенилпиразоло[1,5-а]пиридинил-3-фосфонат и диэтил 2-алкилпиразоло[1,5-а]пиридинил-3-фосфонаты. Показано, что реакция промотируется добавкой $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \times 9\text{H}_2\text{O}$. Также впервые получены пиразоло[1,5-а]пиридинил-3-фосфонаты со свободным положением 2 и пиразоло[1,5-а]пиридинил-2,3-бисфосфонаты.

Исследовано взаимодействие этинилфосфонатов, не содержащих фторалкильных заместителей, с метилями пиридиния, которые были генерированы действием основания на соли Крёнке. С помощью этой реакции получены индолизинил-1-фосфонаты и 2-фенилиндолизинил-1-фосфонаты.

Продemonстрировано, что при взаимодействии галогенэтинилфосфонатов с солью 1,2-диаминопиридиния образуется [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил-2-метилфосфонат. Последний был использован в синтезе алкенов по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса, взаимодействуя с ароматическими, гетероциклическими, α,β -ненасыщенными, алифатическими, стерически затрудненными альдегидами и алифатическими кетонами.

Продemonстрирована возможность получения пиразоло[1,5-а]пиридинил-3-тозилатов и индолизинил-1-тозилатов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения соответствующих солей пиридиния и триметилсилилтозилацетилен. Показана зависимость реакционной способности этинилсульфона от замещения при тройной связи и сульфогруппы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Показан порядок реакционной способности замещенных этинилфосфонатов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения: так, реакционная способность уменьшается при замене фенила на алкильный радикал и далее на объемный алкильный радикал. Добавка нитрата железа (III) повышает

конверсию ацетилена, а для ацетиленов с объемным алкильным заместителем является критически важной. Диэтилтриметилсилилэтинилфосфонат и тетраэтилэтинилбифосфонат дают соответствующие продукты циклоприсоединения с более высоким выходом и не требуют добавки нитрата железа (III). Также продемонстрирована возможность получения индолизинил-1-фосфонатов аналогичным образом из солей Крэнке, причем диэтилтриметилсилилэтинилфосфонат вступает в эту реакцию в стандартных условиях – ацетонитрил, карбонат калия – а для диэтилфенилэтинилфосфоната, в силу его меньшей активности, использовалась система ДМСО, K_2CO_3 при температуре 90°C. Аналогичная реакционная способность по отношению к солям N-аминопиридиния и солям Крэнке была обнаружена и для триметилсилилтозилацетилена – были получены соответствующие пиразоло[1,5-а]пиридинил-3-тозилаты и индолизинил-1-тозилаты. При замене TMS-группы на фенил наблюдалось резкое увеличения выхода продукта элиминирования сульфонового фрагмента. Для всех описанных выше превращений была продемонстрирована высокая селективность – образовывался только один региоизомер. Для галоген (хлор и бром) этинилфосфоната была показана возможность получения [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил-2-метилфосфоната при взаимодействии с солью 1,2-диаминопиридиния. Из полученного гетероциклического фрагмента по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса был синтезирован ряд алкенов и продемонстрирована возможность использования в данном превращении алифатических и ароматических альдегидов и кетонов, α,β -ненасыщенных, гетероциклических и стерически затрудненных альдегидов.

С практической точки зрения гетероциклические остовы индолизина, пиразоло[1,5-а]пиридина и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина и их модификации могут быть интересны в разработке новых лекарственных препаратов или функциональных материалов (органических диодов и транзисторов). Фосфонатная группа в составе соединений может быть интересна в качестве инструмента изменения растворимости данных соединений в воде или органических растворителях путем гидролиза или сохранения эфирных фрагментов.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы применялись классические синтетические подходы органической химии, такие как реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения, Арбузова-Михаэлиса, синтезировались и применялись литий- и магнийорганические соединения, и другие. Выделение и очистка промежуточных и целевых соединений осуществлялись методами колоночной хроматографии,

перекристаллизации, экстракции и переосаждением. Строение полученных соединений было определено комплексом современных физико-химических методов: ЯМР на ядрах водорода, углерода, фтора и фосфора, ГХ-МС, масс-спектрометрия высокого разрешения и рентгеноструктурный анализ.

Достоверность результатов проведенных исследований. Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и использованием современных физико-химических методов установления строения. Все впервые полученные соединения охарактеризованы методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P и масс-спектрометрией высокого разрешения. Региоселективность реакции циклоприсоединения определена комбинацией методов РСА и ЯМР ^{13}C . Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 «Органическая химия» в областях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 4. Выявление закономерностей типа «структура — свойство».

Диссертационная работа соответствует научной специальности 1.4.3 «Органическая химия» (химические науки), предусмотренной номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 5 сообщений в виде тезисов докладов.

Список статей в рецензируемых журналах:

1. I. Philippov, Y. Gatilov, A. Sonina, A. Vorob'ev. Oxidative [3+2]Cycloaddition of Alkynylphosphonates with Heterocyclic N-Imines: Synthesis of Pyrazolo[1,5-a]Pyridine-3-phosphonates // *Molecules*. 2022. V. 27. N. 22. P. 7913.

2. I. R. Filippov, A. A. Sonina, A. Yu. Vorob'ev. The synthesis of indolizin-1-ylphosphonates via the reaction of ethynylphosphonates with pyridinium methylides // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2023. V. 59. N 11-12. P. 786-792.

3. K. A. Vinogradova, M. I. Rakhmanova, M. D. Taigina, N. V. Pervukhina, D. Yu. Naumov, V. A. Sannikova, I. R. Filippov, A. Vorob'ev. Heteroleptic Ionic Copper(I) Complexes Based on Pyrazolo[1,5-A][1,10]phenanthrolines: Synthesis, Structure, and Photoluminescence. – 2024. – V. 50. – N. 8. – С. 567-578.

Конференции, на которых представлены материалы диссертационной:

1. Philippov I.R., Vorobev A. Yu. The synthesis of pyrazolo[1,5-a]pyridines containing a phosphonate moiety. Сборник тезисов «European Symposium on Organic Chemistry» – «ESOC-2019», Р. 150. Vienna, Austria, 2019. (стендовый доклад).

2. Филиппов И.Р., Воробьев А.Ю. Синтез фосфонатных производных пиразоло[1,5-а]пиридинов из алкинилфосфонатов. Сборник тезисов «Первой всероссийской школы для молодых ученых по медицинской химии» – «MEDCHEMSCHOOL2021». С. 201. Новосибирск, Россия, 2021 г. (стендовый доклад).

3. Филиппов И.Р. , Воробьев А.Ю. Синтез фосфонатных производных пиразоло[1,5-а]пиридинов из алкинилфосфонатов. Сборник тезисов «Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений» – «КОСТ-2021», С. 300. Сочи, Россия, 2021 г. (стендовый доклад).

4. Филиппов И.Р., Воробьев А.Ю. Синтез замещенных 2-этил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса. Сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» – «СПОХ-2023», С. 187. Новосибирск, Россия, 2023 г. (стендовый доклад).

5. Филиппов И.Р., Воробьев А.Ю. Использование фосфонатных производных ацетилена в дизайне соединений на основе остова [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса. Сборник тезисов Всероссийской молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии» – «АПОХ-2024». С. 138. пгт. Шерегеш, Россия, 2024 г.(флеш-доклад).

Опубликованные работы достаточно полно отражают основные результаты диссертационной работы.

Личный вклад соискателя. Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования (выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации), является основным.

Личный вклад соискателя состоит в поиске и анализе литературных данных, на основе которых были обозначены цели и задачи работы. Автор

принимал непосредственное участие в проведении всех экспериментов, обработке и анализе экспериментальных данных, интерпретации результатов физико-химических исследований; подготовке текстов научных статей к публикации.

Факт соответствия/несоответствия диссертации Критериям, установленным в соответствии с Федеральным законом от 23.08.1996 № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике»: соответствует.

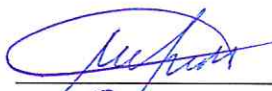
Диссертационная работа «Изучение взаимодействия алкинилфосфонатов и алкинилсульфонов с илидами пиридиния» Филиппова И.Р. рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия» (химические науки).

Заключение принято на заседании Объединенного научного семинара НИОХ СО РАН.

Присутствовало на заседании 39 чел., в том числе 28 кандидатов наук и 4 докторов наук. Результаты голосования: «за» - 39, «против» - _0, «воздержалось» - _0, протокол заседания № 11 от «20» 09 2024 г.

Председатель семинара

Секретарь семинара




Морозов Д.А.

Оськина И.А.

«20» 09 2024 г.

