

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор
по научной деятельности
ФГАОУ ВО «Казанский
(Приволжский) федеральный
университет», доктор физико-
математических наук, профессор

Гайворонский Д.А.

«08»

2024 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

г. Казань

«01» 11 2024 г.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук «Кинетика и механизм образования фосфониевых енолятов и их применение в органокатализе» выполнена кандидатом химических наук Салиным Алексеем Валерьевичем на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель ученой степени доктора химических наук Салин Алексей Валерьевич работал в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» в должности доцента кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова.

В 2007 г. окончил Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина» по специальности «Химия». Диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук защитил в 2010 г. по теме «Кинетика и механизм кватернизации третичных фосфинов непредельными карбоновыми кислотами» в диссертационном совете, созданном на базе Казанского (Приволжского) федерального университета.

По итогам рассмотрения диссертации принято следующее заключение:

1. Цель и актуальность диссертации.

Целью работы являлось установление кинетических закономерностей и механизма образования фосфониевых енолятов в реакции третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями, а также разработка новых органокаталитических методов синтеза фосфорорганических соединений с участием фосфониевых енолятов. Актуальной задачей химии является разработка подходов к повышению эффективности фосфин-катализируемых реакций, для которых характерна сильная зависимость скорости и выхода целевых продуктов от строения используемых субстратов, что снижает синтетический потенциал этих практически значимых реакций. Решение указанной проблемы требует глубокого понимания кинетических закономерностей и механизма образования фосфониевых енолятов, являющихся ключевыми интермедиатами фосфин-катализируемых реакций. Кроме того, недостаточно изученной оставалась область химии фосфин-катализируемых реакций, связанная с получением на их основе элементоорганических соединений с новой связью фосфор-углерод. Развитие этих реакций путем использования в качестве доступных реагентов гидрофосфорильных соединений открывает путь к получению фосфорорганических соединений с практически полезными свойствами.

2. Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации.

Автором сформулированы цели исследования, поставлены задачи, найдены способы их решения, выполнена большая часть кинетических и синтетических исследований, обработаны и интерпретированы экспериментальные данные, написаны статьи, обобщены полученные результаты, сформулированы выводы диссертационной работы. Часть исследований проведена студентами и аспирантами под непосредственным руководством автора. Квантово-химические расчеты выполнены д.х.н., проф. Аминовой Р. М. и к.х.н. Нугмановым Р. И., а обобщение результатов расчетов и выводы сделаны самим автором. Исследование цитотоксичности выполнено в лаборатории микробиологии Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова (зав. лаб. – к.б.н. Волошина А. Д.).

3. Степень достоверности результатов проведенных соискателем исследований.

Достоверность результатов кинетических исследований определяется их воспроизводимостью, взаимной согласованностью, предсказательной способностью. При идентификации соединений использован комплекс физических методов, позволяющих однозначно установить состав и строение. Достоверность результатов биологических исследований определяется их воспроизводимостью, использованием препаратов сравнения с известной активностью.

4. Новизна проведенных исследований.

- 1) Впервые показано, что лимитирующей стадией в реакции присоединения третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям в кислых средах является протонирование фосфониевого енолятного интермедиата по гетероатому электроноакцепторной группы.
- 2) Впервые показано, что скорость реакции в значительной степени зависит не только от электрофильных свойств непредельного соединения, но и от способности электроноакцепторной группы стабилизировать интермедиат посредством внутримолекулярного взаимодействия между фосфониевым и енолятным центрами. Впервые обнаружен эффект анхимерного содействия в реакциях третичных фосфинов с активированными алкенами, имеющими фиксированную *s-cis*-геометрию.
- 3) С использованием D₁-уксусной кислоты впервые установлены нормальные кинетические изотопные эффекты растворителя в реакции трифенилфосфина с активированными алкенами. В реакции трифенилфосфина с 2-D-акрилонитрилом и D₃-акрилонитрилом в уксусной кислоте обнаружен нормальный вторичный кинетический изотопный эффект для α-положения C=C связи и обратный вторичный кинетический изотопный эффект для β-положения C=C связи; для 2-D-акриламида вторичный изотопный эффект оказался равным единице. Показано, что нормальный изотопный эффект для α-положения акрилонитрила имеет неклассическую квантовую природу и обусловлен ровибронным взаимодействием между плоскостным и внеплоскостным деформационными колебаниями C–C≡N (эффектом Реннера–Теллера), влияющим на стадию протонирования. На основе этого эффекта было впервые рассчитано время жизни фосфониевого енолята, которое оказалось находящимся в фемтосекундном диапазоне. Впервые установлены стерические кинетические изотопные эффекты с участием D₁₅-трифенилфосфина и показано, что они достигают больших значений (до 20%) в реакциях с участием β-замещенных алкенов.
- 4) Впервые изучено влияние алкильных и протонодонорных групп в составе третичного фосфина на кинетику реакции с непредельными электрофильными соединениями. Установлено, что скорость реакции снижается в ряду MePPh₂–EtPPh₂–*n*-PrPPh₂–CyPPh₂–*i*-PrPPh₂–*t*-BuPPh₂, влияние строения фосфина проанализировано с помощью уравнения Тафта и выявлено замедление реакции с ростом индуктивного эффекта алкильной группы. В реакции 2-(дифенилфосфино)бензойной кислоты обнаружено ускорение по сравнению с 4-(дифенилфосфино)бензойной кислотой и трифенилфосфином.
- 5) Впервые предложен способ катализа реакции Пудовика третичными фосфинами. Реакции протекают в нейтральной среде при комнатной температуре, с высокой хемоселективностью и выходами целевых продуктов, катализатор может быть регенерирован из реакционной смеси.

б) Впервые выявлено, что фосфин-катализируемые реакции гидрофосфорильных соединений с алкиноатами протекают по пути первоначального α -инверсного присоединения, и образующийся продукт может подвергаться тандемной фосфин-катализируемой реакции Пудовика. На основе фосфин-катализируемых реакций алкиноатов разработаны эффективные методы получения 2-фосфорил-3-фенилакрилатов, вицинальных бисфосфонатов и бисфосфиноксидов из коммерчески доступных реагентов.

7) Показано, что анхимерное содействие позволяет повысить скорость фосфин-катализируемых реакций Пудовика и Михаэля с участием α -метиленлактонов и сократить количество используемого катализатора. Органокатализ реакций третичными фосфинами является толерантным ко многим функциональным группам, что позволяет использовать его для хемо- и стереоселективной функционализации природных α -метилен- γ -бутиролактонов сложного строения, таких как арглабин. Показано, что производные арглабина, полученные на основе фосфин-катализируемых реакций, обладают селективным цитотоксическим действием в отношении отдельных видов раковых клеточных линий *in vitro*, что не характерно для исходного арглабина, используемого в качестве противоопухолевого препарата.

5. Практическая значимость результатов научного исследования.

- 1) Предложенный механизм образования фосфониевых енолятов может быть использован для оптимизации условий и повышения эффективности фосфин-катализируемых реакций непредельных электрофильных соединений.
- 2) Разработан новый способ нуклеофильного катализа реакции Пудовика третичными фосфинами, позволяющий усовершенствовать синтез известных фосфорорганических соединений с практически полезными свойствами, а также синтезировать новые фосфорорганические соединения, которые ранее были труднодоступны для получения с использованием классического основного катализа реакции Пудовика.
- 3) Разработаны новые способы α -инверсного гидрофосфорилирования активированных алкинов в условиях катализа третичными фосфинами, региохимия которых отличается от классических реакций сопряженного нуклеофильного присоединения.
- 4) Разработан подход к повышению эффективности фосфин-катализируемых реакций Пудовика и Михаэля на основе эффекта анхимерного содействия, обнаруженного в ходе кинетических исследований.
- 5) На основе эффекта анхимерного содействия синтезированы новые производные противоопухолевого препарата арглабина, обладающие селективным цитотоксическим действием в отношении раковых клеток, что открывает путь к созданию противоопухолевых препаратов таргетного действия.

6. **Ценность научных работ соискателя** заключается в том, что сформулированный механизм образования фосфониевых енолятов позволяют эффективно управлять фосфин-катализируемыми реакциями с целью сокращения времени их проведения и увеличения выхода целевых продуктов, а также разрабатывать новые и модифицировать известные методы синтеза соединений с использованием органокатализа третичными фосфинами.

7. **Основные результаты диссертации** достаточно полно изложены в **следующих работах соискателя:**

1. Салин А. В. Фосфин-катализируемая реакция Михаэля / **А. В. Салин**. – Научное издание. – М.: ТЕХНОСФЕРА. – 2021. – 94 с. (**монография**).
2. Salin A.V. Advances in Organocatalysis of the Michael Reaction by Tertiary Phosphines. / **A.V. Salin**, A.A. Shabanov // *Catal. Rev. Sci. Eng.* – 2024. – V. 66. – № 4. – P. 1518-1607. (**обзор**).
3. Salin A. V. Quantum chemical investigation on the reaction mechanism of tertiary phosphines with unsaturated carboxylic acids: An insight into kinetic data. / **A. V. Salin**, R. M. Aminova, V. I. Galkin // *Int. J. Quantum Chem.* – 2013. – V. 113. – № 8. – P. 1086-1094.
4. Салин А. В. Кинетика и механизм кватернизации третичных фосфинов непредельными карбоновыми кислотами и их производными. / **А. В. Салин**, А. Р. Фатхутдинов, А. В. Ильин, Е. И. Сотов, В. И. Галкин // *Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского*. – 2013. – Т. 3. – № 1. – С. 121-127.
5. Salin A. V. Mechanistic aspects of reactions of triphenylphosphine with electron-deficient alkenes in acetic acid solution. / **A. V. Salin**, A. R. Fatkhutdinov, A. V. Il'in, E. I. Sotov, A. A. Sobanov, V. I. Galkin, B. R. James // *J. Phys. Org. Chem.* – 2013. – V. 26. – № 8. – P. 675-678.
6. Salin A. V. Effect of Anchimeric Assistance in the Reaction of Triphenylphosphine with α,β -Unsaturated Carboxylic Acids. / **A. V. Salin**, A. R. Fatkhutdinov, A. V. Il'in, V. I. Galkin // *Int. J. Chem. Kinet.* – 2014. – V. 46. – № 4. – P. 206-215.
7. Salin A. V. Solvent Effect on Kinetics and Mechanism of the Phospha-Michael Reaction of Tertiary Phosphines with Unsaturated Carboxylic Acids. / **A. V. Salin**, A. R. Fatkhutdinov, A. V. Il'in, V. I. Galkin, F. G. Shamsutdinova // *Heteroatom Chem.* – 2014. – V. 25. – № 3. – P. 205-216.
8. Salin A. V. Phosphine-Catalyzed Addition of P(O)-H Compounds to Ethyl Phenylpropiolate. / **A. V. Salin**, A. V. Il'in, F. G. Shamsutdinova, A. R. Fatkhutdinov, V. I. Galkin, D. R. Islamov, O. N. Kataeva // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – № 45. – P. 6282-6286.
9. Salin A. V. The Pudovik Reaction Catalyzed by Tertiary Phosphines. / **A. V. Salin**, A. V. Il'in, F. G. Shamsutdinova, A. R. Fatkhutdinov, D. R. Islamov, O. N. Kataeva, V. I. Galkin // *Curr. Org. Synthesis* – 2016. – V. 13. – № 1. – P. 132-141.

10. Salin A. V. Effect of Anchimeric Assistance in Addition Reaction of Bifunctional Tertiary Phosphines to Electron-Deficient Alkenes. / **A. V. Salin**, A. R. Fatkhutdinov, A. V. Il'in, F. G. Shamsutdinova // *Int. J. Chem. Kinet.* – 2016. – V. 48. – № 3. – P. 161-168.
11. Salin A. V. Mechanistic insights into phospho-Michael reaction of tertiary phosphines with electron-deficient alkenes. / **A. V. Salin** // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2016. – V. 191. – № 11-12. – P. 1625-1627.
12. Il'in A. V. Efficient Hydrophosphorylation of Activated Alkenes under Phosphine Catalysis. / A. V. Il'in, A. R. Fatkhutdinov, **A. V. Salin** // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2016. – V. 191. – № 11-12. – P. 1628-1629.
13. Salin A. V. Secondary Deuterium Kinetic Isotope Effects in Phospha-Michael Addition of Tertiary Phosphines to Electron-Deficient Alkenes. / **A. V. Salin** // *ChemistrySelect.* – 2017. – V. 2. – № 24. – P. 6984-6990.
14. Salin A. V. Synthesis of 2-*d*-acrylamide. / **A. V. Salin**, R. Z. Musin // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* – 2018. – V. 61. – № 8. – P. 595-598.
15. Salin A. V. Tributylphosphine catalyzed addition of diphenylphosphine oxide to unsubstituted and substituted electron-deficient alkenes. / **A. V. Salin**, A. V. Il'in, R. I. Faskhutdinov, V. I. Galkin, D. R. Islamov, O. N. Kataeva // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – № 17. – P. 1630-1634.
16. Salin A. V. Recent advances in studying the mechanism of phospho-Michael addition of tertiary phosphines to electron-deficient alkenes on the basis of kinetic isotope effects. // **A. V. Salin** // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2019. – V. 194. – № 4-6. – P. 550-553.
17. Salin A. V. Comparison of catalytic activity of hexamethyltri-amino- and tri-*n*-butylphosphines in the Pudovik reaction. / **A. V. Salin**, A. V. Il'in // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2019. – V. 194. – № 4-6. – P. 355-356.
18. Salin A. V. Phosphine-catalyzed bishydrophosphorylation of electron-deficient alkynes. / **A. V. Salin**, A. V. Il'in, R. I. Faskhutdinov, R. R. Fayzullin // *Tetrahedron.* – 2019. – V. 75. – № 18. – P. 2676-2686.
19. Salin A. V. Phosphine-catalyzed Michael additions to α -methylene- γ -butyrolactones. / **A. V. Salin**, D. R. Islamov // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – № 31. – P. 7293-7299.
20. Salin A. V. Addition of triphenylphosphine to electron-deficient alkenes in mixed binary solvents: Overcoming the problem of preferential solvation to determine the reaction order with respect to protic solvent. / **A. V. Salin**, D. R. Khisamova // *J. Mol. Liq.* – 2020. – V. 318. – P. 113911.
21. Салин А. В. Кинетика и механизм реакции трифенилфосфина с метилвинилкетонем / **А. В. Салин**, А. А. Шабанов, Т. В. Карамаева // *Ж. общ. химии* – 2022. – Т. 92. – № 7. – С. 1011-1017.
22. Салин А. В. Эффекты анхимерного содействия в химии фосфониевых енолятов. / **А. В. Салин** // *Ж. общ. химии* – 2022. – Т. 92. – № 7. – С. 999-1010.

23. Salin A. V. Stereoelectronic effect in the reaction of α -methylene lactones with tertiary phosphines and its application in organocatalysis. / **A. V. Salin**, A. A. Shabanov, K. R. Khayarov, R. I. Nugmanov, D. R. Islamov // J. Org. Chem. – 2023. – V. 88. – № 16. – P. 11954-11967.
24. Salin A. V. Phosphine-Catalyzed Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Michael Adducts of the Sesquiterpene Lactone Arglabin. / **A. V. Salin**, A. A. Shabanov, K. R. Khayarov, D. R. Islamov, A. D. Voloshina, S. K. Amerhanova, A. P. Lyubina // ChemMedChem – 2024, № 19. – e202400045.
25. Пат. 2551287 Российская Федерация, МПК C07F 9/40. Способ получения фосфонатов из диалкилфосфитов и производных непредельных карбоновых кислот / **А.В. Салин**, А.В. Ильин, А.Р. Фатхутдинов, Ф.Г. Шамсутдинова; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВПО КФУ. – № 2014115554/04; заявл. 17.04.14; опубл. 20.05.15, Бюл. № 14. – 15 с. : 2 з.п. ф-лы, 14 пр., 1 табл., 1 ил.
26. Пат. 2805915 Российская Федерация, МПК C07D 493/04; C07D 519/00; A61K 31/34; A61K 31/422; A61K 31/506; A61K 31/662; A61P 35/00. Производные арглабина, обладающие селективным цитотоксическим действием / **А.В. Салин**, А.Д. Волошина, С.К. Амерханова, А.П. Любина; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО КФУ. – № 2023104161; заявл. 22.02.23; опубл. 24.10.23, Бюл. № 30. – 17 с. : 4 н. з.п. ф-лы, 2 Фиг.
27. Пат. 2814259 Российская Федерация, МПК A61K 31/34; A61K 31/662; A61P 35/00; C07D 493/04. Средство на основе производного арглабина, обладающее селективным цитотоксическим действием / **А.В. Салин**, А.Д. Волошина, С.К. Амерханова, А.П. Любина; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО КФУ. – № 2023122785; заявл. 01.09.23; опубл. 28.02.24, Бюл. № 7. – 14 с. : 2 ил., 7 пр.
28. Пат. 2814738 Российская Федерация, МПК A61K 31/34; A61P 35/00; C07D 519/00. Средство на основе производного арглабина, обладающее селективным цитотоксическим действием / **А.В. Салин**, А.Д. Волошина, С.К. Амерханова, А.П. Любина; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО КФУ. – № 2023122779; заявл. 01.09.23; опубл. 04.03.24, Бюл. № 7. – 14 с. : 2 ил., 7 пр.

8. Научная специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационная работа Салина А.В. по целям, задачам, содержанию, научной новизне и методам исследования соответствует п.1 «Синтез, выделение и очистка новых соединений», п.2 «Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений», п.3 «Исследование механизмов и стереохимии химических реакций», п.6 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»», п.7 «Выявление практически важных свойств элементоорганических соединений» паспорта специальности **1.4.8. Химия элементоорганических соединений.**

С рецензией на работу выступили:

Мусина Э.И., доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории фосфорорганических лигандов ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Органокатализ является одним из самых активно развивающихся направлений современной химии в связи с возникающими высокими требованиями к технологическим процессам получения новых химических соединений для разных областей применения. Достижения в этой области по праву были оценены Нобелевским комитетом, присудившим в 2021 году премию за развитие асимметрического органического катализа. Существенную нишу в области органокатализа занимают многочисленные фосфин-катализируемые реакции непредельных соединений, основанные на генерации высокорекционноспособного фосфониего енолята за счет нуклеофильного присоединения фосфина к активированным С-С-кратным связям. Эффективность таких каталитических систем во многом определяется грамотным выбором соответствующих реагентов, катализаторов, растворителей и т.д. Несмотря на то, что данная область развивается давно и очень интенсивно, исследования кинетики и механизмов этих реакций представляет актуальную задачу, решение которой позволит оптимизировать уже известные реакции и расширить их ряд за счет новых представителей.

Представленная на рецензию диссертационная работа носит междисциплинарный характер, и посвящена исследованию кинетики и механизма образования фосфониевых енолятов и последующему применению выявленных закономерностей и особенностей для оптимизации реакций различных гидрофосфорильных соединений с алкенами и алкинами, а также α -метилен- γ -бутиролактона и α -метилен- δ -валеролактона с NH- и SH-кислотами.

Автором проведено глубокое исследование кинетики реакций присоединения третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям – алкенкарбоновым и дикарбоновым кислотам и их производным – эфирам, амидам, и нитрилам. В результате на основе количественных кинетических данных был предложен механизм реакции, включающий образование короткоживущего фосфоний енолятного интермедиата, и лимитирующую стадию его протонирования. Количественно оценено и объяснено влияние растворителя, строение фосфина и наличие в его составе карбоксильных групп, строение алкена на скорость реакции. Автором обнаружен эффект анхимерного содействия с реакциях с алкенами, имеющими s-геометрию. Оригинальным методом рассчитано время жизни фосфониего интермедиата. Полученные закономерности и выявленные особенности легли в основу разработки методик синтеза как известных, так новых элементоорганических и органических соединений. В частности, впервые было предложено использовать третичные фосфины в катализе реакции Пудовика, что позволило оптимизировать выходы

уже известных соединений и получить новые продукты с хорошими выходами. Автором впервые продемонстрировано изменение региохимии присоединения гидрофосфорильных соединений к активированным алкинам, приводящее, в зависимости от строения алкина, к продуктам α -инверсного присоединения или продуктам бис-фосфорилирования. Обнаруженный автором эффект анхимерного содействия был подтвержден в реакциях фосфин-катализируемого присоединения фосфор-, азот- и углеродцентрированных пронуклеофилов к α -метиленлактонам, а том числе для хемо- и диастереоселективной функционализации биологически значимого сесквитерпенового лактона арглабина.

Достоверность результатов кинетических исследований и исследований биологической активности определяется их воспроизводимостью. Автором применены современные физико-химические методы, позволяющие получить максимум информации о структуре синтезированных соединений.

Выводы являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования. Результаты работы подробно отражены в 23 публикациях (в их числе один обзор) в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (из них 22 статьи в рецензируемых журналах WOS и Scopus), а также апробированы на различных научных конференциях. Получение 3 патентов РФ на изобретение указывают на перспективность использования синтезированных новых производных арглабина, обладающих селективным цитотоксическим действием, еще один патент посвящен технологичному способу получения фосфонатов из диалкилфосфитов и производных непредельных карбоновых кислот в присутствии триалкилфосфинов.

Структура диссертационной работы классическая, она изложена на 382 страницах и содержит введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение и список литературы, содержащий 433 источника. В начале диссертационной работы приведен список сокращений, что облегчает чтение диссертации. Литературный обзор посвящен реакциям с участием фосфониевых енолятов, хорошо и подробно написан и раскрывает практически все синтетические аспекты вышеупомянутых реакций. Обсуждение результатов состоит из двух основных глав. Первая глава отражает исследования кинетики и механизма реакций третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами и их производными и производит впечатление цельного, хорошо продуманного научного исследования, включающего поэтапное изучение реакции в различных условиях, с вариацией растворителей и реагентов, при этом автор использует разнообразные инструменты: спектрофотометрию, применение квантово-химических расчетов, кинетические исследования с применением изотопных меток. Вторая часть посвящена синтезу новых и известных соединений на основе фосфин-катализируемых реакций с непредельными соединениями, где активным интермедиатом являются фосфоний еноляты. Автором проводились

реакции Пудовика и Михаэля, реакции гидрофосфорильных соединений с активированными алкинами. После каждой главы приводится небольшое заключение с обобщением материала по главе, что очень удобно для читателя. Третья часть, традиционная, представляет экспериментальную часть, включающую аппаратуру, методы исследования и методики синтеза. В заключении отражены основные достижения и результаты и выводы данной работы. Завершают работу приложения, включающие данные об эмпирических параметрах растворителей, кристаллографические данные соединений, результаты квантово-химических расчетов.

Диссертационная работа Салина Алексея Валерьевича "Кинетика и механизм образования фосфониевых енолятов и их применение в органокатализе" актуальна, а полученные данные достоверны. В целом, диссертационная работа представляет собой цельное завершенное исследование, которое вносит существенный вклад в химию элементоорганических соединений с точки зрения как понимания кинетики и механизма большого ряда химических реакций с участием фосфинов и непредельных соединений, так и с точки зрения получения новых практически значимых элементоорганических и органических соединений. Результаты исследования являются новыми и имеют научную значимость. Тем не менее, текст диссертации в разделах научная новизна и заключение следует дополнить четкой формулировкой основного научного достижения, которое является итогом проведенного исследования.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений по п. 1 «Синтез, выделение и очистка новых соединений», п.2 «Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений», п.3 «Исследование механизмов и стереохимии химических реакций», п.7 «Выявление практически важных свойств и реакционной способности элементоорганических соединений» и может быть рекомендована для дальнейшего прохождения.

Низамов И.С., доктор химических наук, профессор, профессор кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Актуальность работы. В последние десятилетия в мировой научной литературе третичные фосфины широко используются в качестве доступных катализаторов в синтезе большого круга органических соединений, в том числе в составе комплексов с переходными металлами. Привлекательность третичных фосфинов в качестве катализаторов обусловлена их высокой нуклеофильностью в реакциях с электрофильными субстратами непредельного строения. Для увеличения реакционной способности последних используют, как правило,

электроакцепторные заместители у ненасыщенной связи. В качестве непредельных электрофильных субстратов используют широкий ряд алкенов, алкинов и алленов. Первоначально происходит присоединение третичного фосфина по ненасыщенной связи с образованием аддукта цвиттер-ионного строения (фосфониевого енолята) в качестве первичного продукта (или интермедиата). Дальнейшая стабилизация фосфониевых енолятов может происходить в зависимости от их структуры и условий реакции с образованием в кислой среде фосфониевых солей, интермедиатов илидного и фосфоранового строения, а также с регенерацией третичных фосфинов на конечных стадиях каталитического процесса. Таким образом, имеется большой синтетический потенциал фосфин-катализируемых реакций.

В то же время до работы диссертанта в научной химической литературе имелись немногочисленные экспериментальные данные о кинетике и механизме фосфин-катализируемых реакций, также не было сведений об эффекте анхимерного содействия в реакциях третичных фосфинов с α -метилена лактонами, о катализе третичными фосфинами реакции Пудовика.

В этой связи **цель работы** состояла в установлении кинетических закономерностей и механизма образования фосфониевых енолятов в реакции третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями, а также разработка новых органокаталитических методов синтеза (фосфор)органических соединений с участием фосфониевых енолятов.

Научная новизна

1. Впервые показано, что лимитирующей стадией в реакции присоединения третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям в кислых средах является протонирование фосфониевого енолятнго интермедиата по гетероатому электроакцепторной группы.

2. Впервые показано, что скорость реакции в значительной степени зависит не только от электрофильных свойств непредельного соединения, но и от способности электроакцепторной группы стабилизировать интермедиат посредством внутримолекулярного взаимодействия между фосфониевым и енолятным центрами. Впервые обнаружен эффект анхимерного содействия в реакциях третичных фосфинов с активированными алкенами, имеющими фиксированную *s-цис*-геометрию.

3. С использованием D₁-уксусной кислоты впервые установлены нормальные кинетические изотопные эффекты растворителя в реакции трифенилфосфина с активированными алкенами.

4. Впервые изучено влияние алкильных и протонодонорных групп в составе третичного фосфина на кинетику реакции с непредельными электрофильными соединениями. В реакции 2-(дифенилфосфино)бензойной кислоты обнаружено

ускорение по сравнению с 4-(дифенилфосфино)бензойной кислотой и трифенилфосфином.

5. Впервые предложен способ катализа реакции Пудовика третичными фосфинами. Реакции протекают в нейтральной среде при комнатной температуре, с высокой хемоселективностью и выходами целевых продуктов, катализатор может быть регенерирован из реакционной смеси.

6. Впервые выявлено, что фосфин-катализируемые реакции гидрофосфорильных соединений с алкиноатами протекают по пути первоначального α -инверсного присоединения, и образующийся продукт может подвергаться тандемной фосфин-катализируемой реакции Пудовика.

7. Показано, что анхимерное содействие позволяет повысить скорость фосфин-катализируемых реакций Пудовика и Михаэля с участием α -метиленлактонов и сократить количество используемого катализатора. Органокатализ реакций третичными фосфинами является толерантным ко многим функциональным группам, что позволяет использовать его для хемо- и стереоселективной функционализации природных α -метилен- γ -бутиролактонов сложного строения, таких как арглабин.

Практическая значимость работы

Разработан новый способ нуклеофильного катализа реакции Пудовика третичными фосфинами, позволяющий усовершенствовать синтез известных фосфорорганических соединений с практически полезными свойствами.

Разработанные методы использованы для синтеза соединений с селективным цитотоксическим действием в отношении раковых клеток, что открывает путь к созданию противоопухолевых препаратов таргетного действия.

Структура работы. Диссертация построена традиционно, включает введение, литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (главы 2 и 3), экспериментальную часть (глава 4), заключение, список использованных источников и 5 приложений, изложена на 382 страницах, содержит 433 литературных ссылки. В главе 1 проведен анализ литературных данных по реакциям с участием фосфониевых енолятов. В литературном обзоре проанализирована 321 ссылка. В работе представлен обстоятельно написанный литературный обзор. Собраны и проанализированы научные данные по теме диссертации за период 1955-2024 гг. Материал изложен грамотным научным языком на высоком профессиональном уровне. Список литературы оформлен правильно, в соответствии с ГОСТ.

Глава 2 (обсуждение результатов) посвящена кинетике и механизму образования фосфониевых енолятов. В главе 3 (обсуждение результатов) обсуждается использование фосфониевых енолятов в каталитических реакциях. В главе 3 (экспериментальная часть) приведено детальное описание использованных

реагентов и растворителей, аппаратуры, методов исследования, проведенных синтезов, цитотоксических исследований.

По расположению материала работа состоит из двух частей, первая посвящена кинетическим исследованиям и механизмам реакций, вторая – имеет синтетический характер и включает применение фосфониевых енолятов в синтезе органических соединений. Вторая часть работы показывает применение фосфорорганических соединений (в данном случае, фосфинов) в синтезе органических соединений на примере присоединения к непредельным системам. В обсуждение результатов хорошо разобрано соотношение между основностью и нуклеофильностью фосфинов.

Научные результаты в диссертации Салина А.В. являются **достоверными**. Высокая воспроизводимость кинетических параметров при многократном повторении экспериментов подтверждает достоверность результатов исследования. При выполнении экспериментов тщательно очищены многие исходные соединения и растворители, скрупулезно проведены кинетические исследования. Достоверность результатов исследования подтверждается квалифицированным использованием современных методов исследования, включая рентгеноструктурный анализ, спектроскопию ядерного магнитного резонанса ^1H , ^{13}C и ^{31}P , двумерной спектроскопии ЯМР (^1H - ^1H COSY, HSQC, HMBC, NOESY), инфракрасную спектроскопию, спектроскопию комбинационного рассеяния света, поляриметрию, различные виды масс-спектрометрии такие, как электрораспылительная ионизация высокого разрешения и масс-спектрометрии электронного удара. Чистота синтезированных соединений подтверждена методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хроматографии. Квантово-химические расчеты проведены для получения информации о структуре интермедиатов и переходных состояний в реакциях с участием фосфониевых енолятов.

В заключении приведены выводы. Выводы диссертации являются логичными, достоверными, обоснованными, вытекают из экспериментальных данных, сомнений не вызывают. Диссертация Салина А.В. представляет собой объемное экспериментальное исследование и вносит существенный вклад в химию элементоорганических соединений.

Соответствие диссертации паспорту специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений. Диссертация соответствует следующим направлениям исследований:

1. Синтез, выделение и очистка новых соединений.
2. Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений.
3. Исследование механизмов и стереохимии химических реакций.
4. Развитие теории химического строения элементоорганических соединений.

6. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

7. Выявление практически важных свойств элементоорганических соединений.

Замечания по диссертационной работе

- В заключение диссертант утверждает, что «разработана общая теория реакций нуклеофильного присоединения третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям». Лучше написать «Предложены новые представления о механизме реакций нуклеофильного присоединения третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям».

- Слишком объемный литературный обзор.

- Утверждение автора диссертации о том, что «фосфин-катализируемые реакции находятся в согласии с принципами «зеленой» химии» кажется неверным, поскольку сами фосфины, в том числе триалкилфосфины, обладают неприятным запахом.

- Глава 2. Кинетика и механизм образования фосфониевых енолятов – надо написать подзаголовок (обсуждение результатов), то же самое в заголовке главы 3.

- Заголовок «Список литературы» надо исправить на «Список использованных источников».

- В главе надо подчеркнуть, что квантово-химические расчеты проведены д.х.н., проф. Аминовой Р.М. и к.х.н. Нугмановым Р.И., но обобщение результатов расчетов и выводы сделаны самим диссертантом.

- Гексаметилтриаминофосфин, т.е. трис(диметиламило)фосфит диссертант относит к третичным фосфинам, хотя в его молекуле нет связей Р-С.

- Соединение **60** – также отнесено к третичным фосфинам, хотя это циклический триамидофосфит.

- ИК спектры описаны неполностью.

- Некоторые спектры ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ описаны неполностью.

- Для ряда соединений нет данных элементного анализа, правда, есть результаты масс-спектров электрораспылительной ионизации высокого разрешения.

- В описании экспериментальной части требуется тщательная редакторская правка (запятые, специальные символы и т.п.).

- Термин «квартет» в ЯМР спектрах в виде символа кв заменить на к

- В брошюре докторской диссертации имеется недостаточное количество рисунков спектров.

Заключение

Диссертационная работа Салина Алексея Валерьевича «Кинетика и механизм образования фосфониевых енолятов и их применение в органокатализе» по объему, уровню проведенных исследований, их завершенности, актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных научных результатов соответствует критериям п. 2 Порядка присуждения ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего

образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора химических наук от 26.04.2024 г. № 01-03/513.

Диссертация Салина А.В. может быть представлена к защите в диссертационный совет по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений.

Горбачук В.В., доктор химических наук, профессор, профессор кафедры физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Диссертационная работа Салина А.В. посвящена исследованию **актуальной** проблемы современной элементоорганической химии: установлению кинетических закономерностей и механизма образования фосфониевых енолятов в реакции третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями, а также разработка новых методов функционализации непредельных электрофильных соединений с использованием органокатализа третичными фосфинами. Это исследование представляет интерес в связи возможностью использования его результатов для эффективного синтеза биологически активных веществ, например, антираковых препаратов.

Результаты работы отличаются **новизной**:

В результате проведенного исследования впервые установлены кинетические закономерности образования фосфониевых енолятов в реакции третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями: выявлены закономерности между строением реагентов и их реакционной способностью, проанализировано влияние растворителя на скорость реакции. Установлено, что лимитирующей стадией этой реакции является протонирование фосфониевого енолят-интермедиата. Предложен механизм реакции, на основе которого было предсказано существование эффекта анхимерного содействия для фосфониевых енолятов, ранее не описанного в литературе. Впервые подтверждено наличие этого эффекта в реакциях с алкенами, имеющими фиксированную S-цис-геометрию. С помощью квантово-химических расчетов показано, что данный эффект возникает за счет стабилизации возникающего интермедиата посредством внутримолекулярного взаимодействия между фосфониевым и енолятным центрами. Разработаны новые методы синтеза органических и фосфорорганических соединений, основанные на использовании третичных фосфинов в качестве органокатализаторов реакций непредельных электрофильных соединений. Обнаруженный эффект анхимерного содействия использован для повышения эффективности органокатализа реакций третичными фосфинами.

Впервые проведено квантово-химическое исследование механизма реакции третичных фосфинов с непредельными карбоновыми кислотами и показано

существование кинетического запрета на внутримолекулярный перенос карбоксильного протона в фосфониевом еноляте, являющимся очень короткоживущим интермедиатом.

Впервые установлены стерические кинетические изотопные эффекты с участием D15-трифенилфосфина в реакциях с участием β -замещенных алкенов, изучено влияние алкильной группы в составе третичного фосфина на кинетику реакции с непредельными электрофильными соединениями, предложен способ катализа реакции Пудовика третичными фосфинами. Впервые выявлено изменение региоселективности присоединения гидрофосфорильных соединений к активированным алкинам в условиях органокатализа третичными фосфинами с классического сопряженного присоединения на α -инверсное присоединение. Показано, что анхимерное содействие может быть использовано для повышения эффективности фосфин-катализируемых реакций Пудовика и Михаэля с участием α -метиленлактонов. Показано, что органокатализ третичными фосфинами может быть использован для хемо- и стереоселективной функционализации природных α -метилен- γ -бутиролактонов сложного строения, таких как арглабин.

Результаты диссертационной работы Салина А.В. обладают **практической значимостью**. Полученные данные о возможности хемо- и стереоселективной функционализации α -метиленлактонов с помощью фосфин-катализируемых реакций Пудовика и Михаэля позволили автору получить производные арглабина, обладающие селективным цитотоксическим действием в отношении отдельных видов раковых клеточных линий *in vitro*, что не характерно для нативного арглабина и гидрохлоридной соли продукта присоединения к нему диметиламина, используемых в качестве противоопухолевых препаратов.

Результаты диссертационной работы Салина А.В. имеют **теоретическую значимость**: В работе выявлены факторы, влияющие на кинетику образования фосфониевых енолятов: структура непредельного электрофильного соединения, третичного фосфина, тип растворителя. На основе квантово-химических расчетов поверхности уточнен механизм присоединения третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям, включающий первоначальное образование короткоживущего фосфониевого енолята с последующим переносом протона к гетероатому электроноакцепторной группы этого интермедиата на лимитирующей стадии реакции. Обнаружены квантовые эффекты при исследовании кинетических изотопных эффектов в реакции образования фосфониевых енолятов. На основе предложенного механизма этой реакции предсказано существование эффекта анхимерного содействия для фосфониевых енолятов, генерируемых из активированных алкенов с фиксированной S-цис-геометрией, а также ускорение реакций с участием бифункциональных третичных фосфинов, имеющих в составе протонодонорные группы.

Выводы диссертации являются достоверными и обоснованными. Результаты и структура синтезированных соединений подтверждаются экспериментальными данными физических методов исследования.

По тексту диссертации имеются замечания: к используемым терминам и оформлению работы:

1. При обсуждении возможного механизма присоединения третичных фосфинов к непредельным электрофильным соединениям через образование фосфониевых енолятов желательно проводить аналогии с другими реакциями, имеющими похожий механизм, или констатировать отсутствие таких аналогий.
2. В подписях к рисункам и в заголовках таблиц глав 2 и 3 обсуждения результатов нужно указывать ссылки на соответствующие публикации автора диссертации.
3. Порядок задач и порядок разделов в главах 2 и 3 обсуждения результатов должен коррелировать. Заголовки этих разделов слишком краткие, они должны более полно отражать излагаемые результаты. У приложений должны быть заголовки, или они должны быть объединены в одно приложение с общим заголовком.

В целом автором проделана большая теоретическая и экспериментальная работа. Наряду с выполненными кинетическими и квантово-химическими исследованиями синтезированы 110 органических и фосфорорганических соединений, в том числе 70 новых, и подтверждена их структура физическими методами.

Диссертационная работа написана на 382 страницах, содержит введение, четыре главы, включая литературный обзор, две главы обсуждения результатов и экспериментальную часть, заключение, и приложения на 17 страницах с эмпирическими параметрами растворителей и реагентов – алкенов, результатами квантово-химических расчетов и кристаллографическими параметрами синтезированных соединений. Диссертация содержит 46 таблиц, 81 рисунок, 183 схемы реакций, список цитируемой литературы с 433 ссылками на литературные источники и публикации автора по теме диссертации.

Салиным А.В. опубликовано по теме диссертации 23 статьи в рецензируемых российских и международных научных журналах, индексируемых в WoS и Scopus. В том числе 15 статей – в журналах 1-3 квартилей. Обзор опубликован в журнале 1-го квартиля. Опубликована монография в российском издании, получено 4 патента, в том числе патент на способ получения фосфонатов, на производные арглабина, обладающие селективным цитотоксическим действием и 2 патента на фармацевтические средства на основе этих производных. Работы Салина А.В. цитируются, например в крупном обзоре Chem. Rev. – 2018. – V.118, №20. – P.10049–10293, посвященном органокатализу фосфинами, процитировано 5 его

статей. Работа апробирована на международных и российских научных конференциях.

Диссертация Салина Алексея Валерьевича по своей актуальности, новизне, объему и достигнутым результатам отвечает требованиям, установленным в пп.9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, и является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований выявлены закономерности между строением реагентов и их реакционной способностью в реакции третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями, разработаны новые методы синтеза органических и фосфорорганических соединений с использованием третичных фосфинов в качестве органокатализаторов, что можно квалифицировать как научное достижение. Диссертация может быть представлена в диссертационный совет к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений.

Выводы:

Диссертация «Кинетика и механизм образования фосфониевых енолятов и их применение в органокатализе» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулирован общий механизм образования фосфониевых енолятов в реакции третичных фосфинов с непредельными электрофильными соединениями, позволяющий предсказывать реакционную способность реагентов и разрабатывать подходы к повышению эффективности фосфин-катализируемых реакций. Разработаны новые органокаталитические методы синтеза фосфорорганических соединений с участием фосфониевых енолятов. Показана возможность повышения эффективности органокатализа реакций за счет анхимерного содействия с целью получения соединений с противоопухолевой активностью. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, установленным Положением о присуждении учёных степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.13 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 № 62).

Диссертация «Кинетика и механизм образования фосфониевых енолятов и их применение в органокатализе», представленная Салиным Алексеем Валерьевичем, рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений и отдела химии

элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета.

Присутствовало на заседании 38 чел., из них с правом решающего голоса – 25 специалистов, в том числе: 13 докторов наук, 12 кандидатов наук.

Результаты голосования: за – 25 чел., против – 0 чел., воздержались – 0 чел., протокол от «01» ноября 2024 г. № 08.

Председательствующий на
заседании

Бахтиярова Ю.В., заведующий
кафедрой высокомолекулярных
и элементоорганических
соединений, к.х.н., доцент

Секретарь заседания

Ивкова Г.А., к.х.н., доцент
кафедры высокомолекулярных
и элементоорганических
соединений

Заместитель руководителя
основного структурного
подразделения, в полномочия
которого входят вопросы по
научной деятельности

Челнокова И.А., заместитель
Директора Химического
института им. А.М. Бутлерова по
научной деятельности, к.х.н.,
доцент