

Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН
академику М.П. Егорову

Я, Алексанян Диана Владимировна, к.х.н, с.н.с. лаборатории фосфорорганических соединений (№112) ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, согласна быть официальным оппонентом диссертационной работы Козлова Михаила Александровича *«Синтез и химические превращения амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты. Новые подходы к синтезу фосфорилзамещенных N,S-гетероциклов»*, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия в диссертационный совет Д 002.222.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

к.х.н. Д. В. Алексанян

Диана



по кадрам

[Signature]

Скворцова В.И.

Дата

Сведения об официальном оппоненте

1. **ФИО оппонента:** Алексанян Диана Владимировна
2. **Ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация:** к.х.н., 02.00.08 – химия элементоорганических соединений
3. **Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет:**

1. Aleksanyan D. V., Churusova S. G., Brunova V. V., Rybalkina E. Yu., Susova O. Yu., Peregudov A. S., Klemenkova Z. S., Denisov G. L., Kozlov V. A. Synthesis, characterization, and cytotoxic activity of N-metallated rhenium(I) pincer complexes with (thio)phosphoryl pendant arms // J Organomet Chem. – 2020. – V. 926. – 121498.

2. Aleksanyan D. V., Churusova S. G., Rybalkina E. Yu., Artyushin O. I., Peregudov A. S., Nelyubina Yu. V., Klemenkova Z. S., Bykhovskaya O. V., Kozlov V. A. Tricarbonylrhenium(I) complexes with heterodentate ligands based on functionalized amides: synthesis, structural features, and cytotoxic activity // J Organomet Chem. – 2019. – V. 892. – P. 66–74.

3. Aleksanyan D. V., Churusova S. G., Klemenkova Z. S., Aysin R. R., Rybalkina E. Yu., Nelyubina Yu. V., Artyushin O. I., Peregudov A. S., Kozlov V. A. Extending the application scope of organophosphorus(V) compounds in palladium(II) pincer chemistry // Organometallics. – 2019. – V. 38. – P. 1062–1080.

4. Aleksanyan D. V., Churusova S. G., Klemenkova Z. S., Nelyubina Yu. V., Peregudov A. S., Kozlov V. A. Effect of a (hetero)aromatic spacer on the direction of cyclopalladation in ditopic pincer ligands with thione sulfur donors // J. Organomet. Chem. – 2019. – V. 886. – P. 40–47.

5. Churusova S. G., Aleksanyan D. V., Vasil'ev A. A., Rybalkina E. Yu., Susova O. Yu., Klemenkova Z. S., Aysin R. R., Nelyubina Yu. V., Kozlov V. A. Design of pincer complexes based on (methylsulfanyl)acetic/propionic

acid amides with ancillary S- and N-donors as potential catalysts and cytotoxic agents // *Appl Organomet Chem.* – 2018. – V. 32. – e4360.

6. Churusova S. G., Aleksanyan D. V., Rybalkina E. Yu., Nelyubina Yu. V., Peregodov A. S., Klemenkova Z. S., Kozlov V. A. Non-classical N-metallated Pd(II) pincer complexes featuring amino acid pendant arms: synthesis and biological activity // *Polyhedron.* – 2018. – V. 143. – P. 70–82.

7. Churusova S. G., Aleksanyan D. V., Rybalkina E. Yu., Susova O. Yu., Brunova V. V., Aysin R. R., Nelyubina Yu. V., Peregodov A. S., Gutsul E. I., Klemenkova Z. S., Kozlov V. A. Highly cytotoxic palladium(II) pincer complexes based on picolinylamides functionalized with amino acids bearing ancillary S-donor groups // *Inorg Chem.* – 2017. – V. 56. – P. 9834–9850.

8. Aleksanyan D. V., Churusova S. G., Aysin R. R., Klemenkova Z. S., Nelyubina Yu. V., Kozlov V. A. The first example of mechanochemical synthesis of organometallic pincer complexes // *Inorg Chem Commun.* – 2017. – V. 76. – P. 33–35.

9. Churusova S. G., Aleksanyan D. V., Vasil'ev A. A., Nelyubina Yu. V., Novikov V. V., Pavlov A. A., Denisov G. L., Klemenkova Z. S., Kozlov V. A. 5,6- and 6,6-Membered palladium(II) pincer complexes based on functionalized carboxamides with ancillary sulfur and nitrogen donors // *Eur J Inorg Chem.* – 2016. – P.5271–5280.

10. Churusova S. G., Aleksanyan D. V., Klemenkova Z. S., Nelyubina Yu. V., Artyushin O. I., Vasil'ev A. A., Kozlov V. A., Sudarikov D. V., Rubtsova S. A. Functionalized mercaptoacetic and propionic acid amides: synthesis, cyclopalladation features, and catalytic activity of metal complexes // *Russian Chemical Bulletin.* – 2015. – V. 64. – P. 2678–2689.

4. **Полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва:** ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН

5. **Занимаемая должность:** старший научный сотрудник ФГБУН
Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова
РАН

Старший научный сотрудник
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института элементоорганических
соединений им. А. Н. Несмеянова
Российской академии наук,
кандидат химических наук

Александра

Алексанян Д. В.



ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Козлова Михаила Александровича "Синтез и химические превращения амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты. Новые подходы к синтезу фосфорилзамещенных *N,S*-гетероциклов", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Гетероциклические соединения как самая распространенная группа органических соединений и основа многих природных веществ являются объектами постоянных исследований в области органического синтеза, медицинской химии, биохимии и фармакологии. Интерес к различным системам гетероциклического ряда обусловлен, прежде всего, широким спектром биологической активности этих производных. Достаточно упомянуть, что гетероциклические фрагменты входят в структуру многих современных лекарственных средств. Фосфорорганические соединения, в свою очередь, также играют незаменимую роль в разработке новых фармацевтических препаратов, и, кроме того, широко используются в качестве агрохимикатов, лигандов в металлокомплексном катализе, а также эффективных комплексообразующих агентов в процессах разделения и экстракции металлов. Сочетание в одной молекуле непосредственно связанных между собой фосфорсодержащей группировки и гетероциклического фрагмента – это перспективный путь создания соединений способных не только комбинировать свойства фосфорорганической и гетероциклической компоненты, но и проявлять уникальные качества, не характерные для отдельных классов веществ. Подтверждением этого служит возрастающая роль фосфорзамещенных (в частности фосфорилированных) гетероциклических соединений в синтезе новых биологически активных веществ, катализаторов, сенсоров и материалов для фотоники. В то же время дальнейшее развитие этой области напрямую зависит от разработки удобных синтетических подходов, использующих универсальные полифункциональные реагенты и имеющих общий характер для широкого ряда целевых производных. В связи с этим работа Козлова Михаила Александровича, посвященная разработке новой стратегии конструирования фосфорилзамещенных гетероциклических соединений, является актуальной и практически значимой.

Диссертация построена по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части, списка сокращений и списка цитируемой литературы, насчитывающего 320 ссылок. Работа изложена на 190 страницах и включает 24 таблицы, 9 рисунков и 146 схем.

Литературный обзор, предвещающий обсуждение собственных результатов, непосредственно связан с основной темой диссертации и посвящен синтетическим подходам к фосфорилзамещенным пяти- и шестичленным ароматическим *N*-гетероциклам. Обзор построен логично и дает достаточно полное представление о современном состоянии исследований в данной области (особенно если учесть, что рассмотрены работы, опубликованные в основном за период с 2009 по 2019 гг.). На примере разных классов гетероциклических соединений подробно обсуждены существующие методы получения фосфорилированных производных как путем сборки гетероциклического каркаса с использованием фосфорзамещенных реагентов (реакции формального циклоприсоединения и внутримолекулярные циклизации), так и путем прямого фосфорилирования. Показано, что именно последний подход является наиболее популярным, но, вместе с тем, отмечены его существенные недостатки: необходимость подбора условий для каждого конкретного типа гетероциклов, а также необходимость использования жестких условий и дорогих катализаторов. В связи с этим, развитие методологии синтеза фосфорилированных гетероциклов в рамках первого направления – построении гетероциклического ядра на основе реагентов с фосфорсодержащими заместителями – представляется более перспективным, тем более примеры успешного

использования универсальных реагентов (например, Бестманна–Охиры или Гилберта–Сейфerta) уже известны.

Опираясь на анализ литературных данных, автор работы предлагает использовать в качестве новых полифункциональных фосфорсодержащих реагентов амиды и гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты. Такое решение кажется вполне обоснованным, если принять во внимание прямую аналогию с монотиоксамидами и тиогидразидами оксаминовых кислот, которые нашли широкое применение в синтезе разнообразных *N*- и *S*-содержащих гетероциклов. Тем не менее, сведения о применении подобных фосфорных реагентов в синтезе гетероциклических систем до начала выполнения представленной работы были ограничены лишь несколькими примерами гетероциклизаций с участием амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты, а гидразидные производные в подобных превращениях ранее не использовались. Во многом это объясняется отсутствием простых и эффективных методов синтеза выше упомянутых фосфорных реагентов. Первая глава раздела "Обсуждение результатов" посвящена решению именно этой задачи – разработке удобного синтетического подхода к амидам фосфорилтиомуравьиной кислоты на основе реакции трехкомпонентного сочетания производных хлорметилфосфоновой кислоты с аминами и элементарной серой (реакция Вильгеродта–Киндлера). Сначала на примере взаимодействия бис(диэтиламида) хлорметилфосфоновой кислоты с *n*-бутиламином и серой в качестве модельной реакции было проведено тщательное изучение влияния различных факторов на конверсию исходного фосфорного реагента и выход целевого продукта (соотношение реагентов, растворитель, температурный режим и пр.). На основании полученных данных были предложены четыре независимые методики проведения трехкомпонентного сочетания, которые стали залогом успешного синтеза широкого ряда амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с различными заместителями как при атоме азота тиоамидного фрагмента, так и при атоме фосфора. Следует отметить, что в качестве фосфорной компоненты выступали, как правило, различные (симметрично и несимметрично замещенные) амиды фосфоновых кислот. Описано также несколько примеров фосфиноксидных производных. При этом получить амиды тиомуравьиной кислоты с остатками эфиров фосфоновых кислот не удалось – и здесь важно отметить, что даже для неудачных опытов был проведен анализ продуктов превращения и по возможности предложено объяснение для каждого конкретного случая. Интересные результаты были получены при изучении реакционной способности амидов хлорметилфосфоновой кислоты в отношении диаминоалканов: в зависимости от длины алифатического спейсера и условий проведения реакций показана возможность получения как "линейных" продуктов формального моно- и бис(фосфорилирования), так и фосфорилзамещенных циклических производных – имидазолонов и тетрагидропиримидинов (ранее не описанных в литературе).

Следующим важным шагом в работе стало изучение трансформаций фосфорилзамещенных тиоформамидов. Наиболее ценным результатом этой части диссертации (вторая глава раздела "Обсуждение результатов") является получение целого ряда гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты при взаимодействии соответствующих амидов с гидразингидратом по методике, предложенной для синтеза тиогидразидов оксаминовых кислот и успешно адаптированной для фосфорных аналогов.

Благодаря сочетанию нуклеофильных центров гидразонной группы и электрофильного тиокарбонильного фрагмента гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты могут быть использованы в качестве удобных предшественников в синтезе различных фосфорилзамещенных *N*- и *S*-содержащих гетероциклов. Реализация этой стратегии подробно обсуждена в третьей главе основного раздела диссертационного исследования. Так, на примере взаимодействия *P*(O)-замещенных тиогидразидов муравьиной кислоты с различными классами карбонильных соединений показана возможность получения фосфорилированных тиadiaзолонов, тиadiaзолов, пиридазинов и ранее не описанных дигидротиадиазолонов и спиродигидротиадиазолонов. В качестве

карбонильной компоненты был использован широкий круг соединений: циклические кетоны, *N,N'*-карбонилдиимидазол, алифатические, ароматические и гетероароматические альдегиды, β -хлорвинилальдегиды. Для большинства примеров продемонстрирована возможность введения в реакции гетероциклизации тиогидразидов – производных как амидов фосфоновых кислот, так и фосфиноксидов. Для каждого типа гетероциклических систем тщательно изучены закономерности протекания реакций и подобраны оптимальные условия; в некоторых случаях отмечены ограничения разработанных методов. В целом предложены простые и эффективные синтетические подходы, которые могут быть применены для широкого круга субстратов.

Завершает работу раздел, в котором приведен обширный экспериментальный материал. Полученные автором результаты не вызывают сомнений, поскольку строение всех новых соединений однозначно подтверждено данными спектроскопии ЯМР и в некоторых случаях РСА. Несомненным достоинством работы является то, что автор показал возможность синтеза представителей исследованных классов веществ (как базовых фосфорных реагентов, так и гетероциклических производных) в мультиграммовых количествах.

Таким образом, поставленная диссертантом цель полностью достигнута, а сопутствующие ей задачи выполнены. Во-первых, разработаны удобные методы синтеза амидов и гидразидов фосфорилтиоумравьиной кислоты как потенциальных универсальных полифункциональных реагентов. Во-вторых, показана возможность их применения в синтезе различных типов фосфорилированных азот- и серосодержащих гетероциклов.

В качестве замечаний необходимо отметить следующее.

1. В литературном обзоре имеется несколько неточностей и ошибок в формулах и схемах или комментариях к ним. Например, в главе II.1.1.1.2, посвященной синтезу фосфорилированных пирролов по реакции Бартона–Зарда, в качестве исходных фосфорных реагентов были использованы изонитрилы. В схемах все изображено верно, а в заглавии и основном тексте эти соединения ошибочно названы нитрильными производными (см. также схему 2 на странице 11 – в общем виде реагент для формального циклоприсоединения изображен как фосфорилзамещенный ацетонитрил). В схеме 79 представлены превращения пиридиновых производных, а в подписи к рисунку упоминаются хинолиновые производные.

2. Автор отмечает (с. 63), что трехкомпонентное сочетание активированных метиленовых соединений с аминами и серой ранее не было использовано для получения амидов фосфорилтиоумравьиной кислоты, однако в самой работе (хоть и значительно позже) приведена ссылка на статью П. С. Хохлова и соавт. (ссылка 320), посвященную такой трехкомпонентной реакции. Судя по всему, это единственная работа в этой области, но ее следовало упомянуть в начале раздела "Обсуждение результатов".

3. В названии фосфорорганических соединений есть некоторая путаница. Так, производные хлорметилфосфоновой кислоты независимо от дополнительных заместителей при атомах фосфора практически на протяжении всей главы III.1 называются фосфинилхлоридами – как в случае амидов фосфоновых кислот, так и в случае третичных фосфиноксидов. В экспериментальной части в названиях соединений также есть явные ошибки.

4. В основном тексте диссертации имеется некоторое количество опечаток и ошибок, в частности в названиях химических соединений и реагентов (например, с. 32, 51, 63, 74, 76, 83).

Сделанные замечания не затрагивают основные положения работы и не снижают ее ценности.

Практическая значимость работы подчеркнута возможностью направленной модификации природных соединений, продемонстрированной на примере получения стероидных производных фосфорилзамещенных пиридазинов и 1,3,4-тиадиазола. Научная

новизна работы не вызывает сомнений, поскольку выполнено действительно систематическое исследование в относительно малоизученной области – от разработки универсального синтетического подхода к амидам и гидразидам фосфорилмуравьиных кислот до всестороннего изучения их взаимодействия с карбонильными соединениями с целью оценки препаративных возможностей применения в синтезе гетероциклических производных.

Полученные автором результаты могут представлять интерес для специалистов в области органической и фосфорорганической химии, а также медицинской химии и фармакологии.

Материалы диссертационной работы представлены в трех статьях в рецензируемых научных журналах и одиннадцати тезисах российских и международных конференций.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

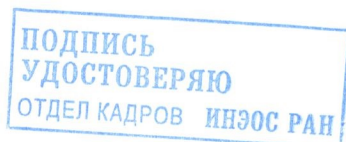
По актуальности, научной новизне, достоверности полученных результатов и их практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор, Козлов Михаил Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент

Старший научный сотрудник
лаб. Фосфорорганических соединений
ИНЭОС РАН,
кандидат химических наук
ФГБУН Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук
г. Москва, 119991, ул. Вавилова, д. 28
Тел.: 8-926-688-5632
E-mail: aleksanyan.diana@ineos.ac.ru



Д. В. Алексанян



 Скворцова Е.И.
Дата _____