

Председателю диссертационного совета
Д 002.222.01
при ФГБУН Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН,
академику РАН Егорову Михаилу Петровичу

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» согласно выступить в качестве ведущей организации по диссертационной работе Козлова Михаила Александровича «Синтез и химические превращения амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты. Новые подходы к синтезу фосфорилзамещенных N,S-гетероциклов» представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. Обсуждение работы предполагается в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН.

Руководитель ИОФХ им. А.Е. Арбузова
ФИЦ КазНЦ РАН, д.х.н., проф.

Карасик А.А.

Директор ФИЦ КазНЦ РАН,
академик РАН

Синяшин О.Г.



Сведения о ведущей организации

по диссертационной работе Козлова Михаила Александровича «Синтез и химические превращения амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты. Новые подходы к синтезу фосфорилзамещенных N,S-гетероциклов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

1. Полное и сокращенное название организации: Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН.
2. Место нахождения: Россия, Республика Татарстан, 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8.
3. Почтовый адрес: Россия, Республика Татарстан, 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8.
4. Телефон организации: +7 (843) 273-93-65
5. Адрес электронной почты: arbuzov@iopc.ru
6. Адрес официального сайта организации в сети Интернет: www.iopc.ru

Список основных публикаций в рецензируемых изданиях ответственного за отзыв ведущей организации по теме диссертации, доктора химических наук, профессора, заведующего лабораторией Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Бурилова Александра Романовича (за 5 лет):

1. Gazizov, A.S., Smolobochkin, A.V., Burilov, A.R., Pudovik, M.A. 3-Ylidene-1-pyrrolines: Synthesis, reactions and perspectives. (2020) Tetrahedron Letters, 61 (39), 152371. DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.152371
2. Smolobochkin, A.V., Turmanov, R.A., Gazizov, A.S., Voloshina, A.D., Voronina, J.K., Sapunova, A.S., Burilov, A.R., Pudovik, M.A. One-pot imination / Arbuzov reaction of 4-aminobutanal derivatives: Synthesis of 2-phosphorylpyrrolidines and evaluation of anticancer activity. (2020) Tetrahedron, 76 (33), 131369. DOI: 10.1016/j.tet.2020.131369
3. Smolobochkin, A.V., Gazizov, A.S., Turmanov, R.A., Abdullaeva, D.S., Burilov, A.R., Pudovik, M.A. N-Phosphorylated Pyrrolidines: An Overview of Synthetic Approaches. (2020) Synthesis (Germany), 52 (15), pp. 2162-2170. DOI: 10.1055/s-0039-1690889

4. Gibadullina, E., Nguyen, T.T., Strelnik, A., Sapunova, A., Voloshina, A., Sudakov, I., Vyshtakalyuk, A., Voronina, J., Pudovik, M., Burilov, A. New 2,6-diaminopyridines containing a sterically hindered benzylphosphonate moiety in the aromatic core as potential antioxidant and anti-cancer drugs. (2019) European Journal of Medicinal Chemistry, 184, 111735. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111735
5. Smolobochkin, A.V., Rizbayeva, T.S., Gazizov, A.S., Voronina, J.K., Dobrynin, A.B., Gildebrant, A.V., Strelnik, A.G., Sazykin, I.S., Burilov, A.R., Pudovik, M.A., Sazykina, M.A. Acid-Catalyzed Intramolecular Imination / Nucleophilic Trapping of 4-Aminobutanal Derivatives: One-Pot Access to 2-(Pyrazolyl)pyrrolidines. (2019) European Journal of Organic Chemistry, 2019 (33), pp. 5709-5719. DOI: 10.1002/ejoc.201900868
6. Smolobochkin, A., Gazizov, A., Sazykina, M., Akylbekov, N., Chuganova, E., Sazykin, I., Gildebrant, A., Voronina, J., Burilov, A., Karchava, S., Klimova, M., Voloshina, A., Sapunova, A., Klimanova, E., Sashenkova, T., Allayarova, U., Balakina, A., Mishchenko, D. Synthesis of novel 2-(Het)arylpyrrolidine derivatives and evaluation of their anticancer and anti-biofilm activity. (2019) Molecules, 24 (17), 3086. DOI: 10.3390/molecules24173086
7. Babouri, R., Traore, L., Bekro, Y.-A., Matveeva, V.I., Sadykova, Y.M., Voronina, J.K., Burilov, A.R., Ayad, T., Volle, J.-N., Virieux, D., Pirat, J.-L. Golden Face of Phosphine: Cascade Reaction to Bridgehead Methanophosphocines by Intramolecular Double Hydroarylation. (2019) Organic Letters, 21 (1), pp. 45-49. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03474
8. Melyashova, A.S., Smolobochkin, A.V., Gazizov, A.S., Voronina, J.K., Burilov, A.R., Pudovik, M.A. Convenient synthesis of 2-(het)arylpyrrolidines via stable 1-pyrrolinium salts. (2019) Tetrahedron, 130681. DOI: 10.1016/j.tet.2019.130681
9. Gazizov, A.S., Smolobochkin, A.V., Turmanov, R.A., Pudovik, M.A., Burilov, A.R., Sinyashin, O.G. Synthesis of Phosphaproline Derivatives: A Short Overview. (2019) Synthesis (Germany), 51 (18), pp. 3397-3409. DOI: 10.1055/s-0037-1611891
10. Gazizov, A.S., Smolobochkin, A.V., Anikina, E.A., Strelnik, A.G., Burilov, A.R., Pudovik, M.A. Acid-Mediated C-N Bond Cleavage in 1-Sulfonylpyrrolidines: An Efficient Route towards Dibenzoxanthenes, Diarylmethanes, and Resorcinarenes. (2018) Synlett, 29 (4), art. no. st-2017-b0675-1, pp. 467-472. DOI: 10.1055/s-0036-1590954
11. Starodubtseva, R.R., Gibadullina, E.M., Pazilova, N.B., Sapunova, A.S., Voloshina, A.D., Sudakov, I.A., Vyshtakalyuk, A.B., Pudovik, M.A., Burilov, A.R., Bukharov, S.V. Design, synthesis, and biological activity of novel ammonium salts containing sterically hindered phenolic fragment and phosphoryl group. (2018) MedChemComm, 9 (12), pp. 2106-2120. DOI: 10.1039/c8md00481a
12. Abakumov, G.A., Piskunov, A.V., Cherkasov, V.K., Fedushkin, I.L., Ananikov, V.P., Eremin, D.B., Gordeev, E.G., Beletskaya, I.P., Averin, A.D., Bochkarev, M.N., Trifonov, A.A., Dzhemilev, U.M., D'Yakonov, V.A., Egorov, M.P., Vereshchagin, A.N., Syroeshkin, M.A., Jouikov, V.V., Muzaferov, A.M., Anisimov, A.A., Arzumanyan, A.V., Kononevich, Y.N., Temnikov, M.N., Sinyashin, O.G., Budnikova, Y.H., Burilov, A.R., Karasik, A.A., Mironov, V.F., Storozhenko, P.A., Shcherbakova, G.I., Trofimov, B.A., Amosova, S.V., Gusarova, N.K., Potapov, V.A., Shur, V.B., Burlakov, V.V., Bogdanov, V.S., Andreev, M.V. Organoelement chemistry: Promising growth areas and challenges. (2018) Russian Chemical Reviews, 87 (5), pp. 393-507. DOI: 10.1070/RCR4795

13. Gazizov, A.S., Burilov, A.R., Pudovik, M.A., Sinyashin, O.G. Reactions of nitrogen-containing acetals with aromatic nucleophiles. (2017) Russian Chemical Reviews, 86 (1), pp. 75-98. DOI: 10.1070/RCR4622
14. Smolobochkin, A.V., Gazizov, A.S., Melyashova, A.S., Voronina, J.K., Strelnik, A.G., Vatsadze, S.Z., Burilov, A.R., Pudovik, M.A., Fedorova, O.A., Sinyashin, O.G. Tandem intramolecular cyclisation/1,3-aryl shift in N -(4,4-diethoxybutyl)-1-arylmethanimines (Kazan reaction): Synthesis of 3-benzylidene-1-pyrrolines. (2017) RSC Advances, 7 (80), pp. 50955-50960. DOI: 10.1039/c7ra11216e
15. Chugunova, E., Akylbekov, N., Bulatova, A., Gavrilov, N., Voloshina, A., Kulik, N., Zobov, V., Dobrynnin, A., Syakaev, V., Burilov, A. Synthesis and biological evaluation of novel structural hybrids of benzofuroxan derivatives and fluoroquinolones. (2016) European Journal of Medicinal Chemistry, 116, pp. 165-172. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.03.086

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр

«Казанский научный центр

Российской академии наук»,

академик РАН

О.Г. Синяшин

«15» сентября 2020 года



Отзыв ведущей организации

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 учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Актуальность темы. На протяжении последних десятилетий гетероциклические соединения привлекают пристальное внимание исследователей благодаря их разнообразной биологической активности. При этом особый интерес вызывают фосфорсодержащие гетероциклические соединения, играющие важную роль в медицине, агрохимии, современном металлокомплексном катализе и химии материалов. Одним из ключевых моментов в создании новых типов практически полезных соединений является разработка удобных методов их получения. Однако, несмотря на все возрастающий объем исследований, направленных на изучение фосфорсодержащих гетероциклов, синтез этих соединений до сих пор встречает определённые затруднения. Существующие на настоящий момент методы их синтеза сводятся в основном к введению фосфорорганического фрагмента в уже полученное тем или иным образом гетероциклическое ядро. Необходимость подбора условий для каждого конкретного типа гетероциклов, жёсткие условия проведения реакций (высокая температура, присутствие сильных оснований и кислот) и высокая стоимость используемых катализаторов заметно препятствуют применению такого подхода на практике.

Альтернативой этому подходу могут служить методы, основанные на формировании гетероциклического ядра с использованием реагентов, содержащих фосфорильную группу. Удобными исходными соединениями для синтеза различных классов азот- и серосодержащих гетероциклов являются функционализированные

тиоамиды и тиогидразиды благодаря наличию в их структуре N/S-нуклеофильных центров и электрофильной тиокарбонильной группы. Таким образом, использование тиоамидов и тиогидразидов, содержащих фосфорильный фрагмент, для синтеза фосфорилированных гетероциклических соединений представляется весьма перспективным направлением исследований.

Примечательно, что данные об использовании амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты в синтезе гетероциклических соединений немногочисленны, а гидразиды фосфорилтиомуравьиной кислоты в реакциях гетероциклизации ранее вовсе не использовались. Основной причиной этого является их труднодоступность – известные методы их синтеза немногочисленны, обладают низкой общностью и основаны на применении дорогих, сложно синтезируемых исходных соединений.

Учитывая вышесказанное, диссертационная работа Козлова Михаила Александровича, имеющая целью создание нового, удобного метода синтеза амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты, а также изучение возможности их использования в синтезе фосфорилзамещенных азот- и серусодержащих гетероциклических соединений, безусловно, является актуальной и практически значимой.

Структура диссертационной работы и её содержание. Работа изложена на 190 страницах машинописного текста и включает в себя 146 схем, 9 рисунков и 24 таблицы. Диссертация построена традиционно, состоит из введения, трёх глав – литературного обзора (первая глава), обсуждения результатов (вторая глава), экспериментальной части (третья глава), выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы (320 библиографических ссылок).

Во введении обоснована актуальность темы, определены цели исследования, охарактеризована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. В первой главе обобщены литературные данные по основным методам синтеза пяти- и шестичленных фосфорилзамещённых ароматических N-гетероциклов. Приведённые данные систематизированы по размеру гетероциклического кольца и количеству гетероатомов в получаемых фосфорилированных N-гетероциклах, а также типу химических трансформаций, приводящих к целевым соединениям; основная часть цитируемых работ относится к периоду 2009-2019 гг. Описаны методы синтеза фосфорилированных гетероциклов самого различного типа – пирролов, пиразолов, имидазолов, 1,2,3-триазолов, оксазолов и изоксазолов, тиазолов, а также фосфорилированных пиридинов, пиридинов, пиридинов и пиразинов. В ряде случаев приведено краткое обсуждение механизмов описываемых реакций. Представленные в обзоре данные свидетельствуют, что на настоящий момент существует два основных подхода к синтезу фосфорилзамещённых пяти- и шестичленных ароматических N-гетероциклов. Первый подход заключается в фосфорилировании гетероциклического ядра. Второй базируется на реакциях

формального циклоприсоединения и/или внутримолекулярных циклизациях и подразумевает использование соответствующим образом замещённых ациклических фосфорсодержащих соединений-предшественников. В целом, представленные литературные данные достаточно полно отражают текущее состояние исследований в этой области химии, свидетельствуют о значительных перспективах второго подхода и позволяют сделать обоснованное заключение о новизне и актуальности выбранного автором направления исследования.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов. В этом разделе автором представлены основные результаты проведённого исследования. На первом этапе автором была изучена трёхкомпонентная реакция фосфинилхлоридов с аминами и элементной серой и показано, что продуктами этого взаимодействия являются амиды фосфорилтиомуравьиной кислоты. Особо следует отметить возможность использования воды в качестве реакционной среды и лёгкую масштабируемость реакции. Введение в эту реакцию в качестве *NH*-нуклеофилов 1,2-диаминов, 1,3-диаминов позволило автору осуществить синтез серии труднодоступных другими методами 2-фосфорилизамещенных имидазолинов и первых представителей 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидинов. Диссертантом было обнаружено, что увеличение количества метиленовых звеньев между аминогруппами приводит к образованию амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с концевой первичной аминогруппой. С учётом литературных данных и собственных результатов предложен предполагаемый механизм этой реакции. В дальнейшем автором была изучена реакционная способность полученных тиоамидов фосфорилтиомуравьиной кислоты. В частности, на примере одного из соединений показано, что они могут быть гидролизованы до амидов фосфорилмуравьиной кислоты. Кроме того, найдено, что реакция морфолидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с гидразином приводит к образованию гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты и гидразинилиденам фосфорилмуравьиной кислоты.

Обнаружено, что взаимодействие полученных гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с *N,N'*-карбонилдиimidазолом в мягких условиях приводит к синтетически труднодоступным 5-фосфорил-1,3,4(3*H*)-тиадиазолонам. Впервые изучено взаимодействие гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с кетонами, позволяющее получать неизвестные ранее 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолины, в том числе и спиро-строения. Предложен новый общий метод синтеза 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов, основанный на взаимодействии гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с альдегидами различной природы в присутствии окислителя; показано, что в эту реакцию могут вступать как ароматические, так и алифатические альдегиды. Отдельно продемонстрирована возможность использования этого подхода для модификации природных соединений. Кроме того, изучено взаимодействие гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с β -

хлорвинилальдегидами в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и показано, что продуктами этой реакции являются новые 3-фосфорилпириазины.

Таким образом, в результате проведенного исследования автору удалось реализовать все сформулированные цели данной работы – им был разработан новый метод синтеза амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты, показано, что эти соединения могут служить удобными прекурсорами для синтеза широкого круга фосфорилированных гетероциклических соединений – 2-фосфорилимидаэолинов, 5-фосфорил-1,3,4(3Н)-тиадиазолов, 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов, 3-фосфорилпириазинов, а также ранее не описанных 2-фосфорилизамещенных 1,4,5,6-тетрагидропиримидинов и 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов.

В третьей главе – экспериментальной части – представлены методики синтеза всех соединений и данные физико-химических методов, подтверждающих достоверность полученных результатов диссертационной работы.

Научная новизна проведённой работы не вызывает никаких сомнений. Автором впервые изучено взаимодействие фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой, установлены закономерности протекания этой реакции с первичными и вторичными аминами и обнаружено, что она в мягких условиях приводит к амидам фосфорилтиомуравьиной кислоты. Установлено, что использование в этой реакции 1,2-диаминов приводит к образованию 2-фосфорилимидаэолинов. С использованием в этой реакции 1,3-диаминов впервые получены представители ранее не описанного класса фосфорсодержащих гетероциклических соединений – 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропиримидины.

Впервые изучено поведение гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты в реакциях с карбонильными соединениями – кетонами, алифатическими и ароматическими альдегидами, а также β -хлорвинилальдегидами. Впервые показано, что взаимодействие гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с кетонами приводит к ранее неизвестным 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолинам, в том числе имеющим спиро-строение. Установлено, что стабильность фосфорилированных 4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов существенно зависит от заместителей при атоме фосфора и гетероциклическом фрагменте. Взаимодействием гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с альдегидами различной природы в присутствии окислителя получены новые 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолы; впервые изучена реакция гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с β -хлорвинилальдегидами в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и показано, что продуктами этой реакции являются новые 3-фосфорилпириазины. Таким образом, автором продемонстрирована принципиальная возможность использования амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты в качестве синтетических предшественников фосфорилированных гетероциклических структур.

В результате проведённого исследования автором разработаны общие методы синтеза труднодоступных амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты, (бис)амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты, 2-фосфорилимидаэолинов и ранее неизвестных 2-фосфорил-1,4,5,6-тетрагидропириимидинов. На основе реакции амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты с гидразином предложен синтетический подход к гидразидам фосфорилтиомуравьиной кислоты. Разработаны новые методы синтеза целого ряда фосфорсодержащих гетероциклических соединений – 2-фосфорил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов, 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов, 2-фосфорил-1,3,4(3Н)-тиадиазолонов и 2-фосфорилпиридиазинов. В ряде случаев продемонстрирована возможность применения разработанных синтетических подходов для направленной модификации стероидных соединений. С учётом этого, работа, безусловно, обладает значительной практической значимостью.

Степень обоснованности и достоверности. Диссертационная работа Козлова Михаила Александровича является цельным, завершённым исследованием, выполненным на высоком научном уровне и имеющим практическую значимость. Результаты работы убедительны. Они базируются на качественном экспериментальном материале, обеспеченному широким и квалифицированным использованием большого арсенала физических методов, применяемых в органической химии. Структура всех синтезированных соединений была установлена с привлечением современных физических методов анализа - ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР-спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа, является достоверной и не вызывает сомнения. Приведённые в работе выводы, полностью соответствуют полученным результатам.

Апробация работы. Основные результаты диссертации опубликованы в 3 статьях, в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 11 тезисах докладов конференций различного уровня, в том числе международных.

Автореферат, как по своей структуре, так и по сути изложения полностью отражает содержание диссертации.

К представленной на отзыв диссертационной работе Козлова Михаила Александровича имеется ряд вопросов и замечаний:

1. На стр. 71 диссертации (обсуждение результатов) автор отмечает, что в спектрах ^1H ЯМР соединений 3 присутствуют три сигнала метиленовых групп морфолинового фрагмента, что представляется достаточно необычным. Как правило, протоны морфолинового заместителя проявляются в спектрах ^1H ЯМР в виде двух мультиплетов равной интегральной интенсивности. Чем обусловлено появление третьего сигнала?

2. На стр. 78 автор сообщает, что взаимодействие фосфинилхлорида **1a** с 1,3-диаминами **4d** и **4e** привело к ациклическим продуктам **8a** и **8b** с низкими выходами «из-за значительного количества побочных процессов». Неясно, какие побочные процессы имеются в виду. Не является ли низкий выход продуктов **8a** и **8b** следствием образования циклических соединений?

3. На стр. 79 при обсуждении предполагаемого механизма реакции утверждается, что «Альтернативный механизм реакции ... представляется маловероятным, поскольку экспериментально было зафиксировано образование полисульфидов», при этом отмечается цвет раствора и выпадение из него элементной серы при разбавлении. Не отрицая возможности образования полисульфидов как таковой, хочется отметить, что только эти признаки вряд ли могут служить однозначным доказательством и не исключают протекания реакции по альтернативному механизму.

4. При обсуждении взаимодействия соединений **3l-r** с гидразин-гидратом (стр. 82) говорится, что реакция чувствительна к стерическим факторам, и при наличии объёмных заместителей не протекает. В качестве примера приводятся «пространственно затруднённые морфолиды» **3l** и **3m**, содержащие диэтиламиногруппы и фрагмент морфолина, соответственно. Неясно, как это согласуется с образованием продукта **10d**, содержащего две гораздо более объёмные *tert*-бутильные группы, причём с весьма хорошим выходом (72%, при масштабировании – 91% (стр. 84)).

5. Вообще, обращает на себя внимание существенно более высокий выход продуктов, имеющих в качестве заместителей *tert*-бутильные группы, по сравнению с соединениями, содержащими *n*-бутильный фрагмент (например, таблица 3, соединения **3i** (47%) и **3h** (19%), таблица 4, соединения **3o** (69%) и **3n** (27%), таблица 9, соединения **6c** (78%) и **6b** (44%)). Есть ли какие-то соображения, позволяющие объяснить столь заметное и систематическое различие в выходах этих соединений?

6. С чем связана необходимость добавления *n*-толуолсульфокислоты при проведении «one-pot» реакции гидразидов **10** с кетонами **12** (стр. 87)? Та же реакция была осуществлена автором и в отсутствие катализаторов (стр. 86). Это же замечание справедливо для «one-pot» синтеза 2-фосфорил-1,3,4-тиадиазолов, описанного на стр. 93.

7. На стр. 103 (экспериментальная часть) отмечено, что «Спектры 1D и 2D ЯМР регистрировали...», однако сами спектры двумерной ЯМР-спектроскопии не приводятся и не обсуждаются в тексте диссертации. Данные рентгеноструктурного анализа, напротив, представлены в тексте диссертации в виде соответствующих рисунков, однако условия проведения рентгеноструктурных экспериментов отсутствуют в экспериментальной части.

8. Ренессанс химии фосфорорганических соединений, который наблюдается в последнее время, во много обусловлен их высокой и разнообразной биологической активностью: противовирусной, фунгицидной, противоопухолевой и т.д. В рецензируемой диссертационной работе на стр. 61 автор подробно цитирует литературные данные по биологической активности фосфорсодержащих гетероциклических соединений. Вызывает большое сожалению отсутствие тестирования биологической активности разнообразных типов новых фосфорсодержащих гетероциклических соединений, полученных автором в данной диссертационной работе.

9. В работе также имеется некоторое количество неудачных оборотов и опечаток, впрочем, на наш взгляд, неизбежных при написании текстов такого объёма. Так, в названии раздела II.1.1.2 слово «ацетонитрилы» было бы более уместно заменить на словосочетание «производные ацетонитрила»; на стр. 19 пропущено слово «синтеза» во фразе «реакция применима для ... арилдиазметанов»; на стр. 93 говорится о выходах соединений **19**, хотя, по-видимому, имелись в виду соединения **20**; в таблице 2 ошибочно указана диэтиламиногруппа вместо заместителя R (соединения **Зад** и **Зае**); и т.д.

Вышеуказанные замечания никоим образом не влияют на общее положительное впечатление от диссертации Козлова Михаила Александровича, и не снижают её научной и практической значимости.

Заключение. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации. Диссертационная работа соответствует п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия.

По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа «Синтез и химические превращения амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты. Новые подходы к синтезу фосфорилзамещенных N,S-гетероциклов» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Козлов Михаил Александрович – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН «14» сентября 2020 г, протокол заседания № 5.

Ведущий научный сотрудник лаборатории
Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика
ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ,
доктор химических наук

Газизов Альмир Сабирович

420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, 8.
e-mail: agazizov@iopc.ru; телефон: +7 (843)272-73-24.

Заведующий лабораторией элементоорганического
синтеза им. А.Н. Пудовика
ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ,
главный научный сотрудник,
доктор химических наук, профессор

Бурилов Александр Романович

420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8;
e-mail: burilov@iopc.ru; телефон: +7(843)272-73-24 (раб.), +79274196269 (моб.)

*Легенда Газизова А. С., бурилова А. Р. заверено.
Делопроизводитель Газ (Жамилбаева Н. Н.)
14.09.2020*

