

Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН
чл.-корр. РАН А.О. Терентьеву

Я, **Лукашев Николай Вадимович**, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы **Козлова Андрея Сергеевича** на тему «**Развитие методов формирования связи C–N в восстановительных и редокс-нейтральных условиях**», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия в диссертационный совет 24.1.092.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

Доктор химических наук, профессор

Лукашев Н.В.

10 октября 2024 г.



Сведения об официальном оппоненте

По диссертационной работе Козлова Андрея Сергеевича на тему «Развитие методов формирования связи C–N в восстановительных и редокс-нейтральных условиях», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Фамилия Имя Отчество оппонента	Лукашев Николай Вадимович
Шифр и наименования специальностей, по которым защищена диссертация	02.00.08 – химия элементоорганических соединений
Учёная степень и отрасль науки	доктор химических наук
Год защиты диссертации	1999
Учёное звание	профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»
Занимаемая должность	профессор по кафедре (кафедра органической химии)
Почтовый индекс, адрес организации	119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1
Телефон	+79104260171
Адрес электронной почты	nvlukashev@gmail.com
Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 10 публикаций)	<p>1. Y. N. Kotovshchikov Divergent cyclization of 2-(5-iodo-1,2,3-triazolyl)benzamides toward triazole-fused lactams and cyclic imidates / Y. N. Kotovshchikov, S. S. Tatevosyan, G. V. Latyshev, Z. R. Kugusheva, N. V. Lukashev, I. P. Beletskaya // New Journal of Chemistry. – 2023. – Vol. 47. – № 26. – P. 12239-12247.</p> <p>2. V. A. Voloshkin Annulation-Triggered Denitrogenative Transformations of 2-(5-Iodo-1,2,3-triazolyl)benzoic Acids / V. A. Voloshkin, Y. N. Kotovshchikov, G. V. Latyshev, N. V. Lukashev, I. P. Beletskaya // The Journal of Organic Chemistry. – 2022. – Vol. 87. – № 11. – P. 7064-7075.</p> <p>3. M. J. Parulava Synthesis of novel cytotoxic 3-azolylsteroids via Cu-catalyzed C–N coupling / M. J. Parulava, Y. N. Kotovshchikov, G. V. Latyshev, D. V.</p>

Sokolova, I. P. Beletskaya, N. V. Lukashev // Mendeleev Communications. – 2021. – Vol. 31. – № 3. – P. 359-361.

4. Domino Construction of Benzoxazole-Derived Sulfonamides via Metal-Free Denitrogenation of 5-Iodo-1,2,3-triazoles in the Presence of SO₂ and Amines / A. G. Gevondian, Y. N. Kotovshchikov, G. V. Latyshev, N. V. Lukashev, I. P. Beletskaya // The Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 86. – № 8. – P. 5639-5650.

5. Assembly of Thiosubstituted Benzoxazoles via Copper-Catalyzed Coupling of Thiols with 5-Iodotriazoles Serving as Diazo Surrogates / Y. N. Kotovshchikov, G. V. Latyshev, E. A. Kirillova U. D. Moskalenko, N. V. Lukashev, I. P. Beletskaya // The Journal of Organic Chemistry. – 2020. – Vol. 85. – № 14. – P. 9015-9028.

6. A Route to Triazole-Fused Sultams via Metal-Free Base-Mediated Cyclization of Sulfonamide-Tethered 5-Iodotriazoles / S. S. Tatevosyan, Y. N. Kotovshchikov, G. V. Latyshev, D. A. Erzunov, D. V. Sokolova, I. P. Beletskaya, N. V. Lukashev // The Journal of Organic Chemistry. – 2020. – Vol. 85. – № 12. – P. 7863-7876.

7. Copper(I) Catalyzed Regioselective Chan Lam N₂ Vinylation of 1,2,3 Triazoles and Tetrazoles / V. Motornov, G. V. Latyshev, Y. N. Kotovshchikov, N. V. Lukashev, I. P. Beletskaya // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2019. – Vol. 361. – № 14. – P. 3306-3311.

Доктор химических наук, профессор

Лукaшев Н.В.



ОТЗЫВ

на диссертационную работу Козлова Андрея Сергеевича на тему "Развитие методов формирования связи C–N в восстановительных и редокс-нейтральных условиях", представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Диссертационная работа А. С. Козлова посвящена трем основным проблемам: исследованию некаталитической реакции заимствования водорода, разработке эффективного метода синтеза амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот, а также изучению влияния различных соединений азота на рутений- катализируемое восстановительное аминирование с использованием окиси углерода. Реакции заимствования водорода (hydrogen borrowing) приобрели особую популярность во второй декаде XXI века, что свидетельствует о несомненной актуальности данного исследования. Исследование реакций восстановительного аминирования актуально с точки зрения поиска новых эффективных восстановителей вместо традиционно используемых водорода и борогидридов. Эти реакции могут быть использованы как в лабораторных синтезах, так и в промышленной органической химии. Это связано с высокой атом-экономичностью и экологичностью процессов. В последние годы было проведено большое количество исследований на эту тему, в том числе в ИНЭОС РАН. Поэтому автор сосредоточился на таких проблемах, как оптимизация условий проведения некаталитической реакции заимствования водорода, исследование механизма некаталитической реакции, исследование влияния различных азотсодержащих лигандов и других добавок на скорость восстановительного аминирования. Отдельной и интересной проблемой являлось разработка и оптимизация условий для синтеза амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот с использованием оксида углерода.

При решении указанных выше задач автором не только впервые осуществлено систематическое изучение побочных процессов в некаталитической реакции заимствования водорода, предложены оптимальные условия проведения синтеза, но и предложена модель для предсказания

реакционной способности различных субстратов в данном процессе. Также проведено сканирование различных азотсодержащих добавок для оценки их влияния на восстановительное аминирование без внешнего источника водорода, но с использованием СО в качестве восстановителя, а также впервые осуществлён одностадийный синтез амидов из ароматических нитросоединений и карбоновых кислот с использованием СО и родиевого катализатора.

Практическая значимость работы заключается в разработке простого и эффективного метода алкилирования аминов спиртами без использования катализаторов, а также в разработке одностадийного метода синтеза амидов из ароматических нитросоединений и кислот, в котором используется только катализатор, оксид углерода(II) и растворитель. Автором показано, что на основе метода получены действующие компоненты лекарственных препаратов. Метод может быть востребованным для экологичного малотоннажного промышленного синтеза.

Диссертация А. С. Козлова построена по традиционному принципу – обзор литературы (82 стр.), обсуждение результатов (99 стр.), выводы, экспериментальная часть (42 стр.) и список цитируемой литературы (209 ссылок). Из обзора литературы видно, что во второй декаде XXI века произошел взрывной рост публикаций как зарубежных, так и отечественных ученых по исследованию реакций заимствования водорода для алкилирования аминов спиртами. Это оставляло соискателю довольно узкое окно возможностей для проведения собственного оригинального диссертационного исследования. Протиснуться среди огромного количества публикаций в этой узкой области и сделать собственное новаторское исследование представляло собой непростую задачу. Диссертант выбрал в качестве центральной задачи один из наиболее привлекательных способов синтеза вторичных аминов – некаталитическую реакцию заимствования водорода. С этой целью было изучено влияние 1) природы основания, 2) влияние воздуха с содержанием кислорода от 2 до 33 % мольн %, 3) влияние температуры, 4) влияние количества анилина в реакционной смеси, 5) количества основания, 6) времени реакции, 7) различных добавок, 8) влияние добавки иодида калия, 9) поиск оптимального растворителя, 10) концентрации реагентов в реакционной смеси, 11) проведено исследование чувствительности реагентов к предварительной экспозиции на воздухе, 12)

влияние ультразвукового воздействия, а также еще нескольких параметров на выход продуктов в модельной реакции. Только эта часть работы содержит более 20 таблиц, в которых представлены результаты подбора условий реакции. Помимо этого, исследована субстратная специфичность реакции (комбинация разных бензиловых спиртов, нескольких алифатических спиртов, разных ароматических аминов). Упомянутые выше результаты свидетельствуют об очень глубоком проникновении соискателя в решение поставленной задачи оптимизации реакции (заимствования водорода без присутствия катализаторов переноса). Это позволило обнаружить условия реакции (высокая температура), при которых наблюдается рост выхода продукта реакции и, по мнению автора, имеет место другой механизм реакции: нуклеофильное замещение у альфа-углеродного атома бензилового спирта с образованием арилбензиламина. Это очень важное наблюдение однозначно показывает: при повышении температуры скорость реакции алкилирования амина сначала возрастает, потом проходит через небольшой минимум, после чего возрастает вновь. Это экспериментальный факт, но вот предполагаемый механизм, а, точнее, схема реакции, требует дальнейших исследований. Кислотность анилина и бензилового спирта отличается более, чем на 10 порядков. Соответственно концентрация анилид аниона (нуклеофила) формально на 10 порядков меньше, чем аниона бензилового спирта. В то же самое время нуклеофильное замещение проходит даже не в спирте с плохой уходящей группой, а в его алкоголяте, который, по мнению автора, координирован с катионом калия. Что же является реальной уходящей группой? Отрицательно заряженный атом кислорода координированный с ионом калия? В принципе, похожие результаты обсуждались ранее в химической литературе. Но такой важный результат требует более весомых доказательств, чем простое наблюдение об увеличении выхода при высокой температуре. Например, можно было бы попробовать провести именно высокотемпературное замещение в присутствии трет-бутилата лития, в котором ион лития обладает более высокой координирующей способностью, чем катион калия, или попробовать провести данную реакцию с метилбензиловым эфиром, в котором уходящей группой был бы не анион кислорода, а метоксигруппа. В заключение отзыва оппонента по первой части работы следует подчеркнуть, что однозначное решение о механизме реакции часто появляется спустя годы после открытия

самой реакции, но зато в результате глубокого детального исследования некаталитического варианта реакции автором сделаны исчерпывающие выводы и рекомендации по проведению синтеза вторичных аминов путем некаталитической реакции заимствования водорода (стр. 149-151), а результаты, включая предложенную схему процесса, опубликованы в высокорейтинговом международном журнале (J. of Catalysis).

Вторая часть работы посвящена восстановительному амидированию нитросоединений в присутствии катализаторов на основе металлов платиновой группы (в данном случае родия), как методу синтеза N-ариламидов карбоновых кислот. В результате исследований в качестве катализатора были исследованы 30 самых разнообразных комплексов родия, от карбонила и хлорида родия до широкого спектра инденильных комплексов, при этом лучшие результаты получены с коммерчески доступным ацетатом родия (II). Автор подобрал оптимальные условия восстановительного сочетания нитроаренов и карбоновых кислот, для которого не нужны ни твердые или жидкие восстановители, ни большой избыток одного из реагентов, что обеспечивает лёгкость выделения продуктов и высокую атом-экономичность реакции. Разработанный метод может быть использован в синтезе ценных лекарственных соединений. Реакция обладает высокой селективностью, позволяя сохранить вторую нитрогруппу, галогены и кратные C=C связи. Следует подчеркнуть, что эта часть работы опубликована в высокорейтинговом международном журнале (Org. Biomol. Chem.).

И, наконец, третья, самая компактная часть работы – восстановительное аминирование с использованием оксида углерода (II), рутениевых катализаторов и специальных добавок. Использование рутениевых катализаторов в данном процессе известно с середины второй декады XXI века. Рутениевые катализаторы значительно дешевле родиевых, а добавки небольшого количества третичного фосфина (амин или N-гетероцикла) способны существенно увеличить выход целевого продукта. Автором обнаружено ускорение реакции модельного соединения - анисового альдегида с ароматическими и алифатическими аминами в присутствии пиридина. Результаты этой части работы опубликованы в журнале Mendeleev Comm.

Работа лишена серьезных недостатков. Замечание по поводу дополнительных экспериментов по доказательству механизма нуклеофильного замещения амидом в бензиловом спирте при высокой температуре уже было отмечено выше. Среди опечаток я бы прежде всего отметил смещение строки 5 (темно-зеленая окраска) вниз в таблице 18, из-за которой оппонент в течение двух суток испытывал значительные затруднения, связанные с пониманием выбора оптимальных условий реакции. Впрочем, временные затруднения были благополучно купированы после разъяснений соискателя.

В целом работа А. С. Козлова производит очень благоприятное впечатление, связанное со значительным проникновением вглубь поставленной задачи, а высказанные замечания не влияют на высокую позитивную оценку работы. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и подтверждает основные выводы.

Таким образом, диссертация Козлова Андрея Сергеевича на тему «Развитие методов формирования связи C–N в восстановительных и редокс-нейтральных условиях» удовлетворяет требованиям пунктов 9 – 14 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Козлов Андрей Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Доктор химических наук, профессор

Химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова

Н. В. Лукашев

05.12.2024г.

Личную подпись Лукашев Н.В.
ЗАВЕРЯЮ:  Капустина Т.А.
Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ

