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

Я Лукашев Николай Вадимович, д. х. н. профессор химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова согласен 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» представленную 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.

Д.х.н., профессор Н. В. Лукашев

Личную подпись
ЗАВЕРЯЮ:
Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ
Ларионова Н.С.

Сведения об официальных оппонентах

1.ФИО оппонента: Лукашев Николай Вадимович

2. ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация: д.х.н., профессор, 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

3. список публикаций оппонента:

1) Erzunov D. A., Latyshev G. V., Averin A. D., Beletskaya I. P., Lukashev N. V. CuAAC Synthesis and Anion Binding Properties of Bile Acid Derived Tripodal Ligands. Eur. J. Org. Chem. 2015. No 28. P. 6289-6297. DOI:
2) Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Beletskaya I. P., Lukashev N. V. Alkynylation of steroids via Pd-free Sonogashira coupling. Org. Biomol. Chem. 2015. V. 13. No 19. P. 5542-5555.
3) Aleshin V. A., Artiukhov A. V., Oppermann H., Lukashev N., et al. Mitochondrial Impairment May Increase Cellular NAD(P)H: Resazurin Oxidoreductase Activity, Perturbing the NAD(P)H-Based Viability Assays. Cells. 2015. V. 4. No 3. P. 427-451..
4) Bunik V.I., Artiukhov A., Kazantsev A., Goncalves R., Daloso D., Oppermann H., Kulakovskaya E., Lukashev N., et al. Specific inhibition by synthetic analogs of pyruvate reveals that the pyruvate dehydrogenase
reaction is essential for metabolism and viability of glioblastoma cells. Oncotarget. 2015. V. 5. P. 1-17.
5) A Route to Triazole-Fused Sultams via Metal-Free Base-Mediated Cyclization of Sulfonamide-Tethered 5-IodotriazolesTatevosyan Stepan S., Kotovshchikov Yury N., Latyshev Gennadij V., Erzunov Dmitry A., Sokolova Darina V., Beletskaya Irina P., Lukashev Nikolay V.в журнале *Journal of Organic Chemistry*, издательство *American Chemical Society (United States)*, **2020,**том 85, № 12, с. 7863-7876 DOI
6) A novel approach to a controlled opening of liposomes Alexander Yaroslavov, Anna Efimova, Nataliya Smirnova, Dmitry Erzunov, Nikolay Lukashev, Irina Grozdova, Nikolay Melik-Nubarov в журнале *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, издательство *Elsevier BV (Netherlands)*, **2020** том 190
7) Assembly of thiosubstituted benzoxazoles via copper-catalyzed coupling of thiols with 5-iodotriazoles serving as diazo surrogates Kotovshchikov Yury N., Latyshev Gennadij V., Kirillova Elena A., Moskalenko Uliana D., Lukashev Nikolay V., Beletskaya Irina P.в журнале *Journal of Organic Chemistry*, издательство *American Chemical Society (United States)*, **2020** том 85, № 14, с. 9015-9028 DOI
8) Conversion of Soybean Phytosterol into Androsta-4,9(11)-diene-3,17-dioneSavinova T.S., Dovbnya D.V., Khomutov S.M., Kazantsev A.V., Huy L.D., Lukashev N.V., Donova M.V.в журнале *Applied Biochemistry and Microbiology*, издательство *Maik Nauka/Interperiodica Publishing (Russian Federation)*, **2020** том 56, № 4, с. 459-466
9) Synthetic analogues of 2-oxo acids discriminate metabolic contribution of the 2-oxoglutarate and 2-oxoadipate dehydrogenases in mammalian cells and tissues Artiukhov Artem V., Grabarska Aneta, Gumbarewicz Ewelina, Aleshin Vasily A., Kähne

Thilo, Obata Toshihiro, Kazantsev Alexey V., Lukashev Nikolay V., Stepulak Andrzej, Fernie Alisdair R., Bunik Victoria I.в журнале *Scientific reports*, издательство *Nature Publishing Group (United Kingdom)*, **2020** том 10, № 1, с. 1886

10) Конверсия соевого фитостерина в андроста-4,9(11)-диен-3,17-дион Савинова Т.С., Довбня Д.В., Хомутов С.М., Казанцев А.В., Ху Л.Д., Лукашев Н.В., Донова М.В. в журнале *Прикладная биохимия и микробиология*, издательство *Наука (М.)*, **2020,** том 56, № 4, с. 373-382

11) Copper(I)-catalyzed regioselective Chan-Lam N2-vinylation of 1,2,3-triazoles and tetrazoles Motornov Vladimir, Latyshev ennadij, Kotovshchikov Yury, Lukashev Nikolay, Beletskaya Irina
в журнале *Advanced Synthesis and Catalysis*, издательство *John Wiley & Sons Ltd. (United Kingdom)*, **2019** том 361, № 14, с. 3306-3311 DOI

12) Annulation-Induced Cascade Transformation of 5-Iodo-1,2,3-triazoles to 2-(1-Aminoalkyl)benzoxazoles Kotovshchikov Yury N., Latyshev Gennadij V., Navasardyan Mger A., Erzunov Dmitry A., Beletskaya Irina P., Lukashev Nikolay V. в журнале *Organic Letters*, издательство *American Chemical Society (United States)*, **2018,** том 20, № 15, с. 4467-4470

13) Conversion of carbonyl steroid derivatives to 1,1-dibromoalkenes by the catalytic olefination reaction and synthesis of functionally substituted steroids on their basis Kazantsev A.V., Lukashev N.V., Nenajdenko V.G.
в журнале *Russian Chemical Bulletin*, издательство *Springer Nature (Switzerland)*, **2018** том 67, № 3, с. 530-534

14) Pincer Receptors for Anions Based on Triazolyl Bile Acids
Lukashev N.V., Erzunov D.A., Latyshev G.V., Averin A.D., Beletskaya I.P.
в журнале *Russian Journal of Organic Chemistry*, издательство *Maik Nauka/Interperiodica Publishing (Russian Federation)*, **2018** том 54, № 1, с. 45-50

15) Regioselective Approach to 5-Carboxy-1,2,3-triazoles Based on Palladium-Catalyzed Carbonylation
Latyshev Gennadij, Kotovshchikov Yury, Beletskaya Irina, Lukashev Nikolay в журнале *SYNTHESIS-STUTTGART*, издательство *Georg Thieme Verlag (Germany)*, **2018** том 50, № 9, с. 1926-1934 DOI

16) Bioconversion of 6-(N-methyl-N-phenyl)aminomethyl androstane steroids by Nocardioides simplex
Sukhodolskaya Galina, Fokina Victoria, Shutov Andrei, Nikolayeva Vera, Savinova Tatiana, Grishin Yuri, Kazantsev Alexey, Lukashev Nikolay, Donova Marina в журнале *Steroids*, издательство *Elsevier BV (Netherlands)*, **2017** том 118, с. 9-16 DOI

17) Dehydration of 9a-hydroxyandrost-4-ene-3,17-dione in organic solvents Savinova T.S., Kazantsev A.V., Huy Luu D., Lukashev N.V.
в журнале *Pharmaceutical Chemistry Journal*, издательство *Kluwer Academic/Plenum Publishers (United States)*, **2017,** том 51, № 7, с. 612-615

18) Pd- and Cu-catalyzed approaches in the syntheses of new cholane aminoanthraquinone pincer-like ligands Lukashev Nikolay V., Grabovyi Gennadii A., Erzunov Dmitry A., Kazantsev Alexey V., Latyshev Gennadij V., Averin Alexei D., Beletskaya Irina P.в журнале *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, издательство *Beilstein-Institut (Germany)*, **2017,** том 13, с. 564-570

4. полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова". Химический факультет.

5. занимаемая должность: профессор кафедры органической химии химического факультета МГУ

Н. В. Лукашев

Личную подпись

ЗАВЕРЯЮ:

Нач. отдела делопроизводства

химического факультета МГУ

а Н.С.

Отзыв

официального оппонента на диссертацию 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.

В течение XX века в органической (элементоорганической) химии было несколько мощных всплесков интереса к синтезу новых типов фосфорорганических соединений (ФОС) – вначале это был синтез относительно простых типов ФОС, потом синтез потенциальных боевых отравляющих веществ и инсектицидов для сельского хозяйства, затем синтез новых типов фосфиновых лигандов, которые позволили совершить революцию с современной органической химии. В настоящее время большой внимание уделяется синтезу новых типов фосфорилированных гетероциклическтх соединений, о чем свидетельствует обзор литературы, приведенный в диссертации М.А.Козлова (320 ссылок), и в котором большинство цитируемых работ приходится на первые два десятилетия XXI века. В частности, из 12 обзорных работ по данной теме десять работ опубликованы за последние 11 лет.

С другой стороны, химия гетероциклических соединений является одной из самых плодотворных областей органической химии по числу известных соединений, количеству используемых лекарственных средств, объему публикаций в научных журналах. Комбинация атомов S-C(sp2)-N или S-C(sp2)-N-N является широко известной и чрезвычайно плодотворной для синтеза пяти- и шестичленных гетероциклических соединений. Введение в эту комбинацию атома фосфора, а именно в качестве заместителя к атому углерода открывает большие перспективы синтеза новых типов фосфорорганических гетероциклических соединений. Поэтому разработка удобного метода синтеза таких соединений, в частности амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты и последующее их использование для построения разнообразных азот- и сераорганических гетероциклических молекул несомненно является актуальной задачей.

Диссертационная работа М. А. Козлова состоит из трех частей. Первая часть посвящена разработке нового метода синтеза амидов фосфорилтиомуравьиной кислоты (ФТМК) на основе реакции трехкомпонентного сочетания фосфинилметилхлоридов с аминами и элементарной серой. Эта часть работы построена по классическому принципу – путем перебора исходных фосфинил- или фосфорилметилхлоридов, растворителей, температуры, количества реагентов и изменения других условий реакции найдены оптимальные условия синтеза целевых продуктов, получено 31 новое с этого типа с выходами от 23 до 99% . Предложено четыре варианта осуществления этой реакции, при этом показано, что этот метод имеет общий характер и может быть легко масштабирован до мультиграммовых количеств. Строение всех соединений однозначно подтверждено современными физико-химическими методами анализа (ЯМР 1Н. 13С, 31Р), HRMS. Заслуживает одобрения предложенный автором механизм трехкомпонентного сочетания фосфинилхлоридов с аминами и элементарной серой.

Автором показано, что использование в данной реакции α,ω-диаминов, в зависимости от природы последнего, приводит либо к последующей внутримолекулярной циклизации в фосфорзамещенные имидазолины, фосфорзамещенные тетрагидропиримидины, либо останавливается на стадии амидов ФТМК с концевой аминогруппой.

Вторым важным направлением представленной работы стал синтез гидразидов фосфорил- и фосфинилтиомуравьиной кислоты из морфолидов тех же кислот. Эта часть работы выполнена так же тщательно, как и первая часть с подбором времени, температуры, перебором растворителей, с однозначным доказательством строения полученных соединений в результате чего даны рекомендации по применению наилучших условий для синтеза гидразидов и гидразинилиденов фосфорилмуравьиной кислоты.

В третьей части работы диссертант продемонстрировал использование реакции гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты для синтеза фосфорил замещённых дигидротиадиазолинов. Впервые изучена реакционная способность гидразидов ФТМК в отношении кетонов. Показано, что в зависимости от природы исходного карбонильного соединения были достигнуты выходы до 99%, и в то же время для карбонильных соединений со средним размером цикла целевые соединения получить не удалось, что является вполне закономерным. Синтез дигидротиадиазолинов предполагает изучение новых возможностей их модификации, например, использование замещенных циклогексанов, ацилирование NH – связи, что и было проделано автором работы. Также впервые было изучено взаимодействие гидразидов ФТМК с карбонилдиимидазолом, которое приводит к 5-фосфорил-1,3,4(3H)-тиадиазолонам (3 примера), однако для подобных гетероциклов автор нашёл и другой путь синтеза – окисление дигидротиазолов, с помощью которого было получено 15 новых соединений. И наконец красивый заключительный этап работы – синтез 3-фосфорилпиридазинов (12 новых соединений, в т. ч. два стероидных производных). Заслуживает одобрения приведенный автором предполагаемый мехагизм гетероциклизации в пиридазины.

Таким образом, в работе впервые продемонстрирована высокая перпективность использования амидов и гидразидов фосфорилтиомуравьиной кислоты в качестве «N,S,C-строительных блоков» для получения линейных и и гетероциклических систем с фосфорильным заместителем. Показано, что они представляют собой мульти-реакционноспособные реагенты с широкими препаративными возможностями.

Работа М.А.Козлова выполнена на высоком профессиональном уровне, оформлена очень тщательно, строение синтезированных соединений однозначно подтверждено методами ЯМР D1 и D2, HRMS, ИК спектрами. Для сложных стероидных соединений мною был проведен тщательный разбор приведенных в работе данных ЯМР 1H и 13C спектров. При этом не было найдено «потерянных» или лишних сигналов. В ряде случаев строение продуктов подтверждено рентгеноструктурным анализом. К сожалению, данные РСА кроме красивой картинки на содержат информации о длинах связей и углах между связями, и тем более нет обсуждения этих данных, что представляло бы несомненный интерес для химика органика. Имеются спорные моменты, касающиеся номенклатуры использованных соединений. Фосфинил- и фосфорилхлориды – это все же соединения со связями фосфор-галоген. На самом деле в работе использованы фосфинилметилхлориды (или хлорметилфосфонаты или хлорметилфосфиноксиды). Используемое автором название является слэнгом. Также вызывает вопрос часто встречающееся название «гидразинилидены». Более строгим было бы название подобных соединений, как фосфорилзамещенных амидов (морфолидов) карбогидразоновой кислоты. Опечаток в работе практически нет, а на перепутанный индекс соединения 4f на стр. 76 можно не обращать внимание – и так понятно, что имелось в виду. Сделанные несущественные замечания никак не могут принизить очень хорошее впечатление от представленной работы, результаты которой опубликованы в ведущих зарубежных химических журналах Q1, в отечественной литературе, доложены на многочисленных конференциях.

Таким образом, диссертационная работа **Козлова Михаила Александровича** по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ 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.

Отзыв составил Лукашев Николай Вадимович

Почтовый адрес Москва, 117463, пр-д Карамзина, д.9, кв. 245. Тел. +7 495 4223297 Электронная почта nvlukashev@gmail.com

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова". Химический факультет.

Сокращенное: Химический факультет МГУ им. М.В.Ломоносова

Доктор химических наук,
профессор кафедры органической химии
Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,

Лукашев Николай Вадимович

Личную подпись
ЗАВЕРЯЮ:
Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ

Ларионова Н.С.