

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Карчава Александра Вахтанговича

«Новые подходы к синтезу и функционализации органических соединений без использования катализаторов на основе благородных металлов»,

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Диссертация Карчава А. В. представляет собой обширное и целеустремленное исследование, направленное на поиск новых, общих методов синтеза органических соединений, ключевой особенностью которых является возможность проведения каталитических превращений без использования катализаторов на основе благородных металлов, и имеющих четкие ключевые особенности: доступность исходных веществ, простота проведения процессов, толерантность к заместителям, высокая хемо-, регио- и стереоселективность и применимость в синтезе соединений родственных к известным биологическим веществам.

Не вызывает сомнения, что органический синтез играет ключевую роль при создании новых лекарств и самых разнообразных функциональных материалов для применения в катализе, электронике, оптике и других сферах практического использования. При этом сложные молекулы в настоящее время можно создавать используя богатый арсенал методов органического синтеза. Во многих случаях эти методы основаны на использовании соединений благородных металлов, прежде всего палладия, и это создает ряд существенных проблем, связанным с их применением. Среди которых прежде всего необходимо отметить высокую стоимость палладий содержащих катализаторов, их токсичность и низкую селективность в реакциях с субстратами, имеющих множественные реакционные связи и функциональные группы одного типа.

Очевидно, что поиск и развитие общих, эффективных и имеющих практическое значение методов органического синтеза без использования благородных металлов представляет **актуальную** задачу химической науки.

Переходя к оценке **новизны** полученных результатов, необходимо особо отметить четкий системный подход, который был осуществлен автором для достижения поставленной цели. **Во-первых**, для исследования были выбраны два интенсивно развиваемых в настоящее время направления методов органического синтеза. **(а)** Гомогенный катализ с использованием соединений переходных металлов четвертого периода - меди и железа, низкая стоимость и относительно невысокая токсичность которых, позволяют рассматривать их в качестве альтернативы катализаторам на основе благородных металлов. **(б)** Полный отказ от использования катализаторов на основе переходных металлов. Для активации органических реакций были использованы подходы, основанные на применении видимого света или органических доноров электронов для активации химических связей, причем с использованием тех же исходных веществ и приводящее к тем же продуктам реакции, что и в процессах, катализируемых переходными металлами. И **во-вторых**, органическими молекулами, которые стали объектами изучения, были выбраны пиридины и индолы – соединения имеющих огромное практическое значение. Химия этих гетероциклов очень хорошо изучена, тем большее значения приобретают сведения о новых возможностях их превращений полученные в настоящей работе.

Для достижения поставленной цели в работе был решен ряд в значительной степени взаимосвязанных задач. Это позволило автору разработать общие и универсальные подходы к синтезу *N*-замещенных индолов, позволяющие варьировать заместители в различных положениях гетероциклической системы; найти новые реакции создания C-C, C-N и C-S связей без использования переходных металлов; осуществить новые пути модификации пиридинового кольца в результате C-H функционализации *N*-

оксидов; разработать на основе полученных соединений методы синтеза органических веществ различных классов.

Ключевое значение в этой работе при поиске новых подходов в использовании переходных металлов в реакциях *кросс*-сочетания имеет внутримолекулярная реакция Ульмана, которая открывала неизвестный ранее путь к ***N*-замещенным индолам**. При использовании метилового эфира 2-(2-бромфенил)-3-оксопропионовой кислоты и бензиламина в качестве модельных соединений сначала была изучена возможность такого синтеза и на этой основе разработан оригинальный подход к *N*-замещенным метиловым эфирам 1*H*-индол-3-карбоновых кислот. Замечательной особенностью метода является то, что условия реакции толерантны к наличию ряда функциональных групп, включая атомы галогена и ацетильную группы. Это связано с тем, что при катализе медью первоначально происходит активация нуклеофильного центра, а не связи углерод-галоген. Говоря о возможностях практического применения, можно отметить, например, что разработанный метод был использован для получения биологически активной 1-*трет*-пренилиндоол-3-карбоновой кислоты, а также родственных индолов с заместителями в положениях 2 и 3 гетероцикла.

Важным применением разработанного метода синтеза производных *N*-замещенных индолов оказалось возможность синтеза этим методом **1-аминоиндолов** при использовании в качестве нуклеофильной компоненты реакции *N,N*-дизамещенных гидразинов и синтез ***N*-алкоксииндолов** при использовании вместо первичных аминов алкилированных гидроксиламинов. Метод был также расширен на синтез **1,2-дизамещенных** индолов при использовании в качестве карбонильной компоненты реакции *o*-бромбензилкетонов. Автором были подобраны условия эффективного одnoreакторного двухстадийного синтеза индолов, причем метод совместим со многими заместителями и функциональными группами.

Отличительной особенностью данного исследования является то, что синтезы, предложенные для индолов, были распространены и на родственные гетероциклические соединения. Гетероциклизация легко доступных метил 2-(2-бромфенил)-3-оксопропионатов приводит высокими выходами к эфирам **бензофуран-3-карбоновых кислот**. И, наконец, в этой части работы было показано, что, если карбоксиметильная группа соответствующих формилпроизводных отделена от фенильного фрагмент молекулы гетероатомом (O или S) метод позволяет получать 1,4-бензооксазины или 1,4-бензотиазины. Таким образом предложенная стратегия синтеза N-замещенных индолов носит общий характер и применима для синтеза соединений разнообразных структурных типов.

Трудно переоценить следующую часть работы, в которой были предложены некаталитические методы формирования связей C-C, C-N и C-S.

Автором впервые для синтеза эфиров N-замещенных индол-3-карбоновых кислот была предложена активация арилгалогенидов основаниями щелочных металлов. Применение системы *t*-BuOK/ДМФА, которая генерирует свободные электроны, приводит к тому, что электрон выполняет функцию катализатора, активирует связь C-NaI и происходит эффективный процесс гетероциклизации. Полученные результаты показали, что предложенный путь синтеза N-арилзамещенных индолов сравним с эффективностью известных каталитических методов с использованием соединений Pd и Cu.

Заслуживает особого внимания часть исследования, связанная с реакциями сочетания, инициируемыми видимым светом. Таким образом удалось осуществить синтез **α -ариллированных 1,3-дикарбонильных соединений, индолов, S-арилтиоацетов и этил(арил)сульфидов**. Метод основан на том, что происходит образование донорно-акцепторного комплекса между арилгалогенидом и анионом дикарбонильного соединения (или анионом тиоуксусной кислоты) и радикальные процессы, проходящие

при облучении комплекса видимым светом, приводят к образованию продуктов C- или S-арилирования. Причем следует отметить, что в результате *кросс*-сочетания замещенных 2-иоданилинов и 1,3-карбонильных соединений был осуществлен однореакторный двухстадийный альтернативный синтез индолов, которые не содержат заместители при атоме азота!

Не останавливаясь на полученных результатах, автор провел исследование по сравнению эффективности и сферы применения двух различных способов активации связи углерод-галоген в отсутствие переходного металла и разработал эффективные подходы к синтезу **2-аминобензо[b]тиофенов**. Использование систем *t*-BuOH/DMF и реагента Койзера позволяют проводить гетероциклизацию по различным механизмам и получать целевые бензотиофены с высокими выходами. Был также изучен синтетический потенциал синтезированных *N*-замещенных индолов и получен на их основе ряд аналогов известных биологически активных соединений, труднодоступных другими методами.

Реакции *N*-оксидов пиридина известны и хорошо изучены в органической химии, тем более заслуживает высокой оценки тот факт, что в работе существенно расширены возможности их использования в органической химии. Автором на их основе были разработаны эффективные методы введения фрагментов третичных аминов, фосфинов и атома серы в положение C₂ пиридина и показан большой синтетический потенциал этих соединений. Были разработаны новые подходы к получению **(пиридин-2-ил)пиперазинов, (пиридин-2-ил)азолиевых и пиридиновые соли, 2-аминопиридинов**. На основе *N*-оксида хинолинов синтезированы хинолин-2-тионы и тиено[2,3-*b*]хинолины. Для третичных фосфониевых солей была разработана процедура их выделения и показана возможность их использования для эффективного введения дейтериевой метки во второе положение пиридинового кольца и синтеза производных пиридина содержащих в этом положении α -гидроксиалкильные, α -аминоалкильные и α -карбонильные группы.

Краткий перечень основных полученных результатов, безусловно, говорит об успешном решении основных задач, поставленных в диссертационной работе Карчава А.В. Сделана большая, очень хорошая и нужная работа с большим теоретическим и практическим потенциалом. Говоря о **достоверности полученных в работе результатов**, следует подчеркнуть, что достоверность и надежность результатов не вызывает сомнения. Механизмы реакций достаточно детально изучены и обсуждены, индивидуальность, и строение полученных соединений доказаны на основании комплекса физико-химических методов, данных элементного анализа и масс-спектров высокого разрешения. Безусловным подтверждением значимости и достоверности этой работы является также тот факт, что по результатам этого исследования опубликовано 25 публикаций в рецензируемых журналах, в том числе и с высоким рейтингом, 5 публикаций являются обзорными статьями по теме диссертации.

Конечно, по работе имеются замечания, которые в основном носят дискуссионный характер и относятся к обсуждению механизмов реакций. Из приведенных в разделе 2.3.1. данных не ясно являются ли предложенные условия синтеза эфиров бензофуран-3-карбоновых кислот толерантными к наличию атомов галогена в фенильном фрагменте соединений. При обсуждении результатов в разделе "3.3. Синтез 2-аминобензо[*b*]тиофенов: Сравнение подходов" возникает вопрос не является ли TMSOTf инициатором процесса. В работе имеется достаточно много ошибок в нумерации соединений, которые временами затрудняют чтение работы, но не являются принципиальными при высокой оценке этой диссертации и не умаляют ее значимости.

Говоря о диссертации в целом, она состоит из двух томов и изложена на 430 страницах. Первый том состоит введение и 4 разделов обсуждения результатов, которые также содержат необходимые литературные данные. Диссертация хорошо тщательно оформлена, сделанные выводы диссертации в

четко сформулированы, а совокупность полученных результатов, новизна и достоверность которых не вызывают сомнений, является научным достижением в фундаментальной органической химии, открывающим пути решения актуальных научно-прикладных задач, связанных с созданием концептуально новых, простых и эффективных методов органического синтеза без использования катализаторов на основе благородных металлов. Второй том содержит экспериментальную часть, которая является хорошим пособием по практическому использованию полученных результатов.

С содержанием диссертации следует ознакомить Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, НИОХ СО РАН им. Н.Н. Ворожцова (г. Новосибирск).

В целом, с учетом всего вышесказанного, по актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости диссертация Карчава А. В. «Новые подходы к синтезу и функционализации органических соединений без использования катализаторов на основе благородных металлов» отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3. – «Органическая химия», а именно следующим направлениям: 1 – Синтез, выделение и очистка новых соединений, 2– Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования, 7 – Выявление закономерности «структура – свойство». Диссертация также соответствует критериям, определенным пп. 2.1–2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», утвержденном приказом ректора от 19.01.2023 с

изменениями, внесенными приказом от 20.12.2023, а также оформлена согласно требованиям «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова».

Таким образом, соискатель **Карчава Александр Вахтангович** заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Официальный оппонент

доктор химических наук, профессор

главный научный сотрудник, кафедра химии нефти и органического

катализа Химического факультета Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Ковалев Владимир Васильевич

11 июня 2025

Контактные данные:

тел.: +74959391302, e-mail: kovalev1952@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.03 Органическая химия

Адрес места работы: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет

Тел.: +74959391302; e-mail: kovalev1952@mail.ru