

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
доктора химических наук Карчава Александра Вахтанговича
на тему «Новые подходы к синтезу и функционализации органических
соединений без использования катализаторов на основе
благородных металлов» по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

В настоящее время к разрабатываемым методам синтеза практически полезных органических соединений предъявляются довольно высокие требования. Для использования метода в лабораторной практике, а тем более в промышленности, недостаточно обеспечения высокого выхода продукта. Необходимо, чтобы метод был относительно недорогим, простым в использовании и экологичным. Диссертационная работа Карчава Александра Вахтанговича посвящена разработке именно таких простых, экологичных, не требующих дорогостоящих исходных веществ и катализаторов методов получения потенциально биологически активных производных индола, бензофурана, бензотиофена, бензоксазина, бензотиазина, пиридина, хинолина, изохинолина, а также арилтиокарбоксилатов и сульфидов. В связи с этим диссертационная работа безусловно является **актуальной и практически значимой**.

Диссертация включает общую характеристику работы с описанием актуальности темы исследования, научной новизны, теоретической и практической значимости, введение, четыре раздела обсуждения результатов, экспериментальную часть, заключение и список цитируемой литературы из 617 наименований. Работа изложена на 430 страницах, содержит 111 рисунков и 33 таблицы.

В работе нет традиционного обзора литературы, однако каждому разделу обсуждения результатов предшествует описание состояния исследуемой области, имеющихся методов синтеза с их достоинствами и

недостатками, оставшиеся нерешенными проблемы и намечены пути их решения в данном диссертационном исследовании.

Кроме того, обсуждению собственных результатов автора предшествует введение, посвященное проблемам использования реакций, катализируемых солями или комплексами благородных металлов. Несмотря на высокую эффективность, применение благородных металлов в органическом синтезе характеризуется рядом серьезных недостатков, включающим высокую стоимость самих металлов и лигандов, жесткие условия проведения реакции, чувствительность к стерическим затруднениям, несовместимость с некоторыми функциональными группами, необходимость удаления микропримесей металлов из продуктов реакции. Использование более дешевых переходных металлов помогает преодолеть лишь часть упомянутых проблем, в основном это касается снижения стоимости катализатора. В связи с этим в настоящее время активно ведется поиск новых методов активации реагентов без использования соединений металлов. В качестве альтернативы металл-катализируемым реакциям применяются фото- и электрохимическая активация химических процессов, различные окислительно-восстановительные системы, обладающие высокой эффективностью и лишенные упомянутых выше недостатков. Таким образом, во введении аргументированно обоснована необходимость разработки новых эффективных методов формирования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом без использования благородных металлов.

Вторая глава диссертации посвящена разработке эффективных методов синтеза производных индола и родственных гетероциклических соединений. В качестве доступных исходных веществ были выбраны *орто*-галогенбензилзамещенные карбонильные соединения и различные амины, производные гидроксилamina и гидразина. Известные методы синтеза индолов, в основном, ориентированы на получение соединений, не содержащих заместителей у атомов азота. Автору на основе реакции

Ульмана удалось разработать метод синтеза 1,3-, 1,2- и 2,3-дизамещенных, а также 1,3,5-, 1,3,6- и 1,2,3-тризамещенных индолов, содержащих у атома азота арильные, алкильные, алкокси- и аминогруппы. Разработанный автором подход к медь-катализируемой циклизации иминов *орто*-галогенбензилзамещенных карбонильных соединений успешно распространен на синтез родственных гетероциклических соединений – бензофуранов, бензоксазинов и бензотиазинов.

Третья глава посвящена изучению сочетания арилгалогенидов с образованием связи углерод–углерод и углерод–гетероатом без использования катализаторов на основе переходных металлов. В применении к синтезу индолов, показано, что циклизацию иминов *орто*-галогенбензилзамещенных карбонильных соединений со сравнимой эффективностью можно осуществить без использования меди в качестве катализатора с применением системы *t*-BuOK/ДМФА.

Значительная не менее интересная часть главы посвящена изучению иницируемого видимым светом арилирования арилгалогенидами соединений с активной метиленовой группой без использования фотокатализаторов за счет образования донорно-акцепторного комплекса между арилбромидом и анионом метиленактивного соединения. Появление окрашивания при смешивании 4-бромацетофенона и этилцианоацетата в присутствии карбоната цезия в растворе в ДМСО свидетельствовало об образовании донорно-акцепторного комплекса, существование которого подтверждено спектрофотометрическим методом. Большое внимание уделялось подбору условий активации комплекса с целью разработки фотохимического метода арилирования метиленактивных соединений арилбромидами и иодидами с акцепторными заместителями. Разработанный метод автор успешно применил и к синтезу индолов из *орто*-галогензамещенных анилинов и 1,3-дикарбонильных соединений.

В этой же главе изложены результаты исследования инициируемого видимым светом арилирования арилгалогенидами тиокарбоксилатов калия. В результате разработан метод фотохимической тиоэтерификации арилбромидов и иодидов тиокарбоксилатами калия и продемонстрирован синтетический потенциал полученных S-арилтиоацетатов в качестве исходных соединений для получения ценных сероорганических веществ: симметричных и несимметричных дисульфидов, сульфонилхлоридов и сульфонамидов.

Отдельно стоит отметить разработанные методы синтеза бензотиофенов, основанные на активации связи C-галоген основанием или видимым светом, а также под действием гипервалентных соединений иода.

Еще одним несомненным достижением автора является синтез индолов с хиральным заместителем у атома азота как в результате формирования индольного цикла, так и путем прямого введения хирального заместителя в положение 1, рассмотренный в четвертой главе. В качестве источника хиральности использованы легкодоступные энантиомерно чистые первичные амины и вторичные спирты. Синтезированные производные индола использованы для получения более сложных конденсированных гетероциклических систем, в том числе стереоселективно.

Заключительная часть работы посвящена развитию методологии дезоксигенативной C-H-функционализации пиридин-N-оксидов. В результате разработан новый одnoreакторный метод синтеза (пиридин-2-ил)пиперазинов на основе региоселективной C-H-функционализации активированных пиридин- и хинолин-N-оксидов DABCO с образованием соответствующих четвертичных солей N-(пиридин-2-ил)DABCO и их последующем превращении в 1,4-дизамещенные пиперазины при взаимодействии с нуклеофильными реагентами. Разработаны новые подходы к синтезу (пиридин-2-ил)аммониевых и фосфониевых солей,

продемонстрирован их потенциал в качестве синтетических эквивалентов литий и магни органических производных.

В Экспериментальной части работы приведены методики получения соединений, их спектральные и физико-химические характеристики. Все синтезированные вещества хорошо охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа.

Научная новизна и практическая значимость исследования не вызывают сомнений и определяются разработкой принципиально новых эффективных методов органического синтеза, позволяющих широко варьировать структуру синтезируемых соединений и применимых для синтеза и модификации биологически активных соединений и лекарственных препаратов.

Достоверность полученных в работе результатов определяется использованием для идентификации новых соединений комплекса физико-химических методов анализа: ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ИК- и ЭПР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Работа прошла апробацию на российских и международных конференциях. По материалам диссертационной работы опубликованы 25 статей в российских и международных научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов диссертационных работ.

Автореферат и публикации отражают основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет, имеется ряд вопросов и небольших замечаний:

1) Медь-катализируемая циклизация иминов *орто*-галогенбензилзамещенных карбонильных соединений позволяет получать широкий спектр производных, в том числе за счет использования разным

образом замещенных аминов и их аналогов. В то же время количество полученных аналогичным методом производных бензофурана ограничено четырьмя примерами (таблица 2.10, стр. 59). Пробовали ли получать другие производные бензофурана, например 3-циано- и 3-метоксикарбонил-2-метилпроизводные.

2) В реакцию С-арилирования этилцианоацетата при активации видимым светом вступали арилгалогениды с электроноакцепторными заместителями (схема 3.12, стр. 91). Можно ли использовать арилгалогениды с такими электроноакцепторными заместителями, как NO_2 , F, Cl?

3) Аналогичный вопрос к рис. 3.30 на стр. 109. Будут ли в реакцию S-арилирования тиокарбонилата калия вступать арилгалогениды с такими электроноакцепторными заместителями, как NO_2 , F, Cl?

4) На рис. 3.15 (стр. 93) приведены выходы соединения **41f** 72% (53%), в то время как в таблице 3.6 (стр. 92) выходы соединения **41f** в аналогичных условиях составили 44% (85-88%).

5) Рис. 3.19 (стр. 97). Можно ли для фотохимического синтеза индолов использовать другие 1,3-дикарбонильные соединения? Например, 3-оксо-3-(тиофен-2-ил)пропионитрил или (3,4-дихлорфенил)ацетонитрил.

6) На рис. 4.5 (стр. 145) не указаны условия синтеза соединения **87a**.

7) Рис. 4.6 (стр. 149). Разделяли ли диастереомеры соединений **91a,b** и предпринимались ли попытки провести их циклизацию?

8) На стр. 190 автор отмечает, что «Присутствие сильных электроноакцепторных заместителей в исходных N-оксидах влечет снижение выходов тионов (**110d**, **110e** и **110u–110w**) по сравнению с нейтральными (**110a**, **110b**, **110r** и **110s**) и обогащенными электронами (**110c** и **110t**) субстратами.» Однако, судя по данным рис. 5.32 (стр. 191), выходы тионов **110d,e** составляют 99%.

9) На стр. 207 имеется заголовок схемы 5.41. Реакции солей **120** с электрофилами (А-С), получение 2,2'-бипиридинов (D), в то время как сама схема отсутствует.

10) В экспериментальной части следовало бы указать конкретные приборы для регистрации спектров ИК и масс-спектров высокого разрешения, а также, на каком приборе был выполнен рентгеноструктурный анализ.

11) В работе имеются опечатки и сбои в нумерации соединений и рисунков.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования и носят дискуссионный характер. Выполненную работу можно квалифицировать как большое научное достижение в области развития органического синтеза без использования катализаторов на основе благородных металлов. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание степени доктора наук. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3. – «Органическая химия» (по химическим наукам), а именно пунктам 1 – *Выделение и очистка новых соединений*, 2 – *Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования*, 7 – *Выявление закономерностей типа «структура – свойство»*, 9 – *«Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами»*. 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,

ведущий научный сотрудник лаборатории азотсодержащих соединений
ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской
академии наук» (ИОХ РАН)

Гагиева Галина Анатольевна

«09» июня 2025 г.

Контактные данные:

тел.: e-mail: gaz@ioc.ac.ru

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

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47,

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Тел.: +7 (499) 137-29-44; e-mail: secretary@ioc.ac.ru.

Подпись д.х.н., ведущего научного сотрудника лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН удостоверяю:

ВРИО ученого
кандидат химии



Стародубцева Евгения Викторовна