

ОТЗЫВ
официального оппонента
о диссертации 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

Гетероциклические соединения в настоящее время занимают одно из центральных мест в области синтетической органической химии, а также в медицинской химии и дизайне лекарств. Химия гетероциклов является одной из лидирующих и наиболее интенсивно развивающихся областей современной химической науки. Многие гетероциклы являются структурными фрагментами лекарственных препаратов и других физиологически активных соединений природного и синтетического происхождения. Развитие новых эффективных методов построения и модификации гетероциклических скаффолдов является одной из важных задач, стоящих перед химиками-синтетиками. Ключевую роль в органическом синтезе при построении гетероароматических циклов или функционализации ароматических колец играют методы формирования связей Csp^2-C , Csp^2-N , Csp^2-S , которое должно осуществляться в ходе атомэкономичных превращений, желательно без использования дорогостоящих катализаторов на основе благородных металлов и в мягких условиях. Диссертация Карчава Александра Вахтанговича посвящена исследованию превращений, протекающих за счет активации субстратов без использования катализаторов на основе благородных металлов с целью разработки новых, имеющих практическое значение синтетических методов. Разрабатываемая в работе методология характеризуется следующими достоинствами: доступность исходных соединений; простота осуществления синтеза; совместимость с рядом заместителей и функциональных групп, обеспечивающих возможности для последующих превращений; высокий уровень хемо-, регио- и стереоселективности. Все изучаемые в диссертации превращения и

получаемые вещества представляют большой интерес с точки зрения фундаментальной и прикладной химии. Поэтому актуальность данной работы не вызывает сомнений.

Диссертация построена не совсем традиционно, разделена на два тома, первый из которых (211 страниц) включает введение и обсуждение результатов, состоящее из четырех разделов, а второй том (218 страниц) посвящен экспериментальной части и содержит заключение, а также общий список цитируемой литературы, насчитывающий 617 источников. Отдельной главы с обзором литературы в работе нет, но она и не требуется, поскольку в начале каждого раздела обсуждения результатов автором приводится краткий, но достаточно емкий обзор литературных данных, относящихся к тематике данного раздела. Учитывая специфику диссертационного исследования, состоящего из отдельных, зачастую тематически не связанных частей, такое построение представляется мне весьма удобным, позволяя ознакомиться с современным состоянием исследований в отдельной области непосредственно перед чтением соответствующего раздела с научными результатами автора.

Обсуждение результатов состоит из четырех основных разделов: 1) первый раздел посвящен разработке общих подходов к синтезу *N*-замещённых индолов, позволяющих варьировать заместители в различных положениях гетероциклической системы; 2) во втором разделе описывается развитие методов получения индолов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота и изучение возможности их использования в стереоселективном синтезе; 3) третий раздел посвящен поиску новых методов формирования связи C–C, C–N и C–S в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов и разработке на их основе эффективных подходов к синтезу органических соединений различных классов; 4) в четвертом разделе исследуются новые возможности для модификации пиридинового кольца с помощью C–H-функционализации *N*-оксидов, в том числе с образованием пиридиламмониевых и пиридилфосфониевых производных.

Диссертант сосредоточил свое внимание на очень важной методологической проблеме – переходе от синтетических процедур, использующих катализаторы на основе благородных металлов (прежде всего палладий), к превращениям, катализируемым солями меди или железа, то есть значительно более дешевыми и менее токсичными соединениями, или даже к процессам, вовсе не требующим применения катализаторов, в которых активация субстрата достигается фотооблучением. При этом, в ходе такого перехода автор постарался сохранить не только структуру субстратов и соответствующих продуктов, но также и эффективность исследуемых реакций, а в некоторых случаях даже повысить селективность процесса.

Выбор исследуемых превращений представляется хорошо продуманным и обоснованным. Важным достижением работы является разработка эффективной методологии синтеза широкого разнообразия производных индола, а также бензофурана и бензотиофена, относящихся к привилегированным скаффолдам в области медицинской химии. Крайне интересным и привлекательным решением оказалось развитие фотоиндуцируемых процессов для активации связи С-галоген в ароматических субстратах, позволяющей проводить эффективное арилирование С- и S-нуклеофилов в мягких условиях. Значительная часть работы посвящена актуальной тематике разработки эффективных методов *альфа*-модификации пиридинов на основе реакции активированных N-оксидов с различными N, S и P-центрированными нуклеофилами. Показано интересное и эффективное применение пиридилфосфониевых солей для модификации пиридинов электрофильными реагентами. Предложены, по сути, синтетические эквиваленты соответствующих литиевых производных азинов, которые далеко не всегда могут быть легко получены.

Новизна исследования заключается в получении оригинальных результатов, вносящих существенный вклад в развитие фундаментальной органической химии и способствующих решению важных научно-прикладных задач, связанных с разработкой новых и эффективных методов органического

синтеза, обладающих высоким потенциалом и применимых для получения биологически активных соединений и их структурных аналогов.

К достоинствам работы следует отнести стремление автора сделать развиваемые методы удобными в исполнении (разработка одnoreакторных (one pot) процедур, масштабирование синтезов). Следует отметить проводимый автором тщательный подбор оптимальных условий проведения целевых превращений, а также упорство в преодолении трудностей, возникающих в ходе первоначальных неудачных экспериментов. Диссертант также не останавливается на валидации метода на нескольких примерах, но старается подробно установить закономерности протекания реакции, и выявить факторы, влияющих на ее скорость и выход, а также установить истинный механизм превращения с помощью многочисленных контрольных экспериментов. Помимо этого, дополнительно демонстрируется синтетический потенциал получаемых в целевой реакции функционализированных производных, исследуются возможности использования получаемых производных в синтезе более сложных структур, в том числе с применением стереоселективных превращений. Разрабатываемые в работе подходы применяются автором для получения ранее описанных природных соединений или синтетических биоактивных производных, а также для модификации фармацевтических препаратов.

В ходе этого масштабного исследования автором получен обширный экспериментальный материал, который позволяет с уверенностью утверждать, что в арсенале синтетической органической химии появились новые эффективные методы получения и модификации (гетеро)ароматических соединений. Сделанные из работы выводы достаточно обоснованы и адекватно отражают новизну и практическую значимость полученных результатов.

В целом работа производит очень хорошее впечатление, ее очень интересно читать. Основное содержание диссертационного исследования отражено в 25 статьях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых

международными базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3 Органическая химия. Кроме того, основные результаты работы были представлены на нескольких международных и всероссийских конференциях.

В ходе ознакомления с данной работой у меня возник ряд вопросов, многие из которых носят характер скорее любопытствующих, нежели освещающих какие-то недочеты или недоразумения:

- Возможно ли использование диметилацеталя диметилформамида (DMF-DMA) для предварительной модификации фенилуксусных эфиров перед получением енаминов **2**? Возможно ли на этой стадии осуществить трифторацетилирование или бензоилирование для получения соответствующих 2-замещенных индолов?

- Крайне привлекательным выглядит использование при синтезе индолов **3** в качестве аминов *альфа*-аминокислот или их производных. Проводились ли подобные эксперименты?

- В разделе 3.2 описываются эффективные подходы, основанные на фотоиндуцируемом межмолекулярном формировании связей C-C и C-S. Что можно сказать о применимости данной методологии к образованию связей C-O и C-N (например, при использовании карбоксилатных, фенолятных, имидных производных)?

- На схеме 3.32 приводится механизм с участием триметилсилилтрифлата, согласно которому он выступает сульфонилирующим агентом. Это довольно странно, потому что обычно этот реагент используется для *O*-силилирования, ведь трифлатный анион является крайней хорошей уходящей группой.

- Почему при разработке метода *N*-алкилирования индолов с помощью реакции Мицунобу автором не были протестированы более доступные 3-формил-, 3-ацетил-, 3-цианоиндолы? Учитывая эффект сопряжения, для них

NH-кислотность может не уступать или даже быть выше, чем у 2-замещенных аналогов.

- Согласно данным, приведенным в таблице 4.4, при переходе от субстрата **78с** (с метильным заместителем) к **78е** (с фенилом) происходит фактически полное обращение диастереоселективности. Однако в тексте этот факт не обсуждается. Либо это ошибка при оформлении, либо требуются пояснения.

- Чем можно объяснить существенное различие в результатах реакций *N*-оксидов 4-замещенных пиридинов с DABCO (раздел 5.1) и имидазолами (рис. 5.28)? Предпринимались ли автором попытки ввести в эту реакцию наряду с имидазолами и тиазолами, также пиразолы или триазолы?

В тексте работы присутствует некоторое количество опечаток и неточностей (некоторые, заслуживающие, на мой взгляд, внимания и учета, приведены ниже), что, однако, не сказывается на ее восприятии и общем хорошем впечатлении от прочтения.

Замечания по оформлению работы:

- степень окисления металла, обозначаемую в скобках, принято писать слитно с названием металла;

- В тексте на стр. 41 говорится «Метилбензилгидразин (**12с**) реагировал с формулацетатами неоднозначно с участием обоих атомов азота. Соответствующие гидразиды **11d** и **11е** были выделены хроматографически...» В таблице 2.4 этим номерам соответствуют другие структуры, при этом из гидразина **12с** получают и диВос и фенил-замещенный енгидразины.

- На стр. 76, а также стр. 143 текст абзаца перед схемой дублируется после нее.

- На рис. 3.5 изображена электроциклизация депротонированного енамина, при которой анион превращается в катион. Сомневаюсь, что в данном случае может быть реализован синхронный механизм циклизации.

- На схеме к таблице 3.3 в структурах субстрата и продукта пропущен заместитель R.

- На стр. 95 есть отсылка к Рис. 3.18, который в работе отсутствует.

- На рис. 3.46 структура **62k**, по-видимому, ошибочна – не тот региоизомер.

- В работе не уточняется, были ли ранее описаны превращения, аналогичные приводящим к нецелевым структурам **64** и **65** (стр. 131). Особенно, на мой взгляд, привлекательным выглядит образование семичленного цикла.

- На рис. 4.1 (стр. 140) изображены продукты только для трех из пяти представленных субстратов. Обсуждаемая в тексте структура **76d** отсутствует. Также на схеме 4.2 отсутствуют приводимые в тексте номера **78a** и **79a**, при этом фигурирующие на схеме структуры **76d** (две разные под одним номером), в тексте работы не обсуждаются.

- При обсуждении доказательства структуры диастереомерных продуктов (стр. 143) желательно уточнить, между сигналами каких атомов водорода наблюдался ЯЭО, и какие эксперименты для обнаружения эффекта применялись (сами спектры в работе, к сожалению, не приводятся).

- На рис. 5.18 обсуждаемые в тексте структуры **B** и **C** не обозначены.

- В таблице 5.4 указаны неверные номера продуктов реакции. Соотношение региоизомеров выражено одной цифрой – имеется в виду содержание одного из продуктов?

- На схеме 5.38 выход у соединения под номером **29w** (вероятно должно быть **120w**) указан 120%.

- На стр. 207 для схемы 5.41 приведено только название, сама схема отсутствует.

- Номер рис. 5.42 повторяется (стр. 208 и 210).

- Автором предложен очень привлекательный метод, позволяющий получать несимметричные 2,2'-бипиридины (рис. 5.43). Однако он

представлен в работе довольно кратко, без подробного обсуждения и реализован лишь на трех примерах.

- В описании экспериментальной части для некоторых соединений не приведены выходы (см. раздел 6.3). Далеко не всегда приводятся условия хроматографического выделения конечных продуктов исследуемых реакций.

- К сожалению не приведено описания применяемых в работе методов хиральной хроматографии для определения оптической чистоты (тип колонки, условия разделения энантиомеров).

- Данные спектров ЯМР приводятся в одних случаях от сильного поля к слабому, в других – как обычно принято, наоборот.

- Для солевых соединений – трифторацетатов (соединения **15**) и трифторсульфонатов (соединения **106**) – в углеродном спектре не приводятся сигналы фторсодержащего противоиона.

Указанные замечания ни в коей мере не умаляют достоверности и очевидной значимости диссертационного исследования.

Диссертация 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 (по химическим наукам), а именно направлениям: 1 – Выделение и очистка новых соединений, 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования и 7 – Выявление закономерностей типа «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, утвержденным приказом ректора №45 от 19.01.2023 с изменениями, внесенными приказом №965 от 12.07.2024, а также оформлена, согласно требованиям «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание

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

Дарьин Дмитрий Викторович

Подпись сотрудника
Института химии СПбГУ Д.В. Дарьина удостоверяю: