

В диссертационный совет 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук, доктора химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук Академику РАН М.П. Егорову

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Ларионов Владимир Анатольевич, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий Лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова (ИНЭОС РАН), даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации **Гришина Сергея Сергеевича «Синтез 5- и 6-членных N-гетероциклов с участием электрического тока: процессы создания связей С-С и С-гетероатом»** на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия и предоставить отзыв в диссертационный совет в установленном порядке.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие на обработку моих персональных данных в целях включения в аттестационное дело для защиты диссертации соискателя. Согласие распространяется на следующие персональные данные: фамилия, имя, отчество; ученая степень; ученое звание; шифр специальности, по которой защищена диссертация; место основной работы; должность; контактный телефон, e-mail; научные публикации.

Также подтверждаю, что даю согласие на размещение полного текста отзыва на диссертацию и сведений об официальном оппоненте на сайте (портале) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/events/novosti-dissertatsionnyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте.

Доктор химических наук, в.н.с.,
зав. лаб. стереонаправленного синтеза
биоактивных соединений ФГБУН
Института элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова (ИНЭОС РАН)



В.А. Ларионов

Подпись д.х.н. **В.А. Ларионова** заверяю
Ученый секретарь ИНЭОС РАН
к.х.н.



Е.Н. Гулакова

26 марта 2025 г.

Сведения об официальном оппоненте
по диссертационной работе **Гришина Сергея Сергеевича**
«Синтез 5- и 6-членных N-гетероциклов с участием электрического тока:
процессы создания связей С-С и С-гетероатом»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия в Диссертационный совет 24.1.092.01 при
Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Фамилия, имя, отчество	Ларионов Владимир Анатольевич
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук, 1.4.3. Органическая химия
Ученое звание	—
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИНЭОС РАН
Занимаемая должность	заведующий Лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений
Почтовый индекс, адрес организации	119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1
Телефон	+7 499 135-50-47
Адрес электронной почты	larionov@ineos.ac.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	1. Zilberg R.A., Teres J.B., Vakulin I.V., Bulysheva E.O., Mukhametdinov G.R., Sycheva M.A., Volkova A.A., Titov A.A., Maleev V.I., Larionov V.A. Voltammetric Sensor for Naproxen Enantiomers Based on a Paste Electrode Modified With a Chiral Nickel(II) Complex // Chirality. – 2025. – V. 37. – №. e70025. DOI: 10.1002/chir.70025 2. Khromova O.V., Yashkina L.V., Stoletova N.V., Maleev V.I., Belokon Y.N., Larionov V.A. Selectivity Control in Nitroaldol (Henry) Reaction by Changing the Basic Anion in a Chiral Copper(II) Complex Based on (S)-2-Aminomethylpyrrolidine and 3,5-Di-tert-butylsalicylaldehyde // Molecules. – 2024. – V. 29. – №. 5207. DOI: 10.3390/molecules29215207 3. Fu C., He L., Chang X., Cheng X., Wang Z.-F., Zhang Z., Larionov V.A., Dong X. Q., Wang C.-J. Copper/Ruthenium Relay Catalysis for Stereodivergent Access to δ-Hydroxy α-Amino Acids and Small Peptides // Angew. Chem. Int.

4. Zilberg R.A., Teres J.B., Bulysheva E.O., Vakulin I.V., Mukhametdinov G.R., Khromova O.V., Panova M.V., Medvedev M.G., Maleev V.I., **Larionov V.A.** Chiral Octahedral Cobalt(III) Complex Immobilized on Carboblack C as a Novel Robust and Readily Available Enantioselective Voltammetric Sensor for the Recognition of Tryptophan Enantiomers in Real Samples // *Electrochimica Acta.* – 2024. – V. 492. – № 144334. DOI: 10.1016/j.electacta.2024.144334.
5. Gugkaeva Z.T., Stukalova M.P., Smol'yakov A.F., Tsaloev A.T., Maleev V.I., **Larionov V.A.** Asymmetric Metal-Templated Approach to Amino Acids with a CF₃-Containing 3,2'-Pyrrolidinyl Spirooxindole Core via a Michael/Mannich [3+2]-Cycloaddition Reaction // *Adv. Synth. Catal.* – 2024. – V. 366. – P. 1205–1211. DOI: 10.1002/adsc.202301214
6. Arsenov M.A., Stoletova N.V., Smol'yakov A.F., Savel'yeva T.F., Maleev V.I., Loginov D.A., **Larionov V.A.** A Synthetic Route to Artificial Chiral α -Amino Acids Featuring a 3,4-Dihydroisoquinolone Core Through a Rh(III)-Catalyzed Functionalization of Allyl Groups in Chiral Ni(II) Complexes // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – V. 21. – P. 9143–9149. DOI: 10.1039/D3OB01513K
7. Hakobyan H.I., Jamgaryan S.M., Sargsyan A.S., Danghyan Y.M., **Larionov V.A.**, Maleev V.I., Saghyan A.S., Mardiyan Z.Z. A Stereoselective Entry to Enantiopure (S)-2-Amino-2-methyl-5-arylpent-4-ynoic Acids and Evaluation of Their Inhibitory Activity against Bacterial Collagenase G // *Symmetry.* – 2023. – V. 15. – №. 1924. DOI: 10.3390/sym15101924
8. Gugkaeva Z.T., Panova M.V., Smol'yakov A.F., Medvedev M.G., Tsaloev A.T., Godovikov I.A., **Larionov V.A.** Asymmetric Metal-Templated Route to Amino Acids with 3-Spiropyrrolidine Oxindole Core via a 1,3-Dipolar Addition of Azomethine Ylides to a Chiral Dehydroalanine Ni(II) Complex // *Adv. Synth. Catal.* – 2022. – V. 364. – P. 2395–2402. DOI: 10.1002/adsc.202200446
9. Gugkaeva Z.T., Mardiyan Z.Z., Smol'yakov A.F., Poghosyan A.S., Saghyan A.S., Maleev V.I., **Larionov V.A.** Sequential Heck Cross-Coupling and Hydrothiolation Reactions Taking Place in the Ligand Sphere of a Chiral Dehydroalanine Ni(II) Complex: Asymmetric Route to β -Aryl

Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (в том числе по совместительству)?	Не являюсь
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?	Не являюсь
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организаций, где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем)?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите?	Не являюсь
Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по теме диссертационного исследования?	Не являюсь

 / В.А. Ларионов

Подпись д.х.н. В.А. Ларионова заверяю
Ученый секретарь ИНЭОС РАН
к.х.н.



 Е.Н. Гулакова

26 марта 2025 г.

О Т З Ы В

официального оппонента Ларионова Владимира Анатольевича
на диссертационную работу **Гришина Сергея Сергеевича**
*«Синтез 5- и 6-членных N-гетероциклов с участием электрического тока:
процессы создания связей С-С и С-гетероатом»*,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Разработка новых подходов для создания связей углерод-углерод и углерод-гетероатом является одной из важнейших задач в органической химии. В последнее время органический электросинтез переживает новую волну популярности у химиков-органиков, позволяя открывать новые селективные процессы, в которых происходит образование связей С-С и С-гетероатом, в результате окислительных и/или восстановительных процессов на электродах. В связи с этим **актуальность диссертационной работы Гришина С.С.** обусловлена важностью разработки методов органического синтеза, в основе которых лежат электрохимические окислительные процессы, приводящие к образованию реакционноспособных интермедиатов, вступающих в последующие процессы с образованием новых связей С-С и С-гетероатом. Еще более ценным является то, что данный подход применен для построения азотсодержащих гетероциклических систем, которые имеют огромное практическое значение во многих областях органической и медицинской химии.

В первой главе диссертации представлен **литературный обзор**, в котором рассмотрены процессы синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений из простых эфиров и азотсодержащих субстратов в результате процессов с участием химических окислительных систем, а также в условиях фоторедокс-катализа или электрохимического окисления. В обзоре рассмотрено множество подходов, в которых происходит включение одного-, двух- и трех атомов простого эфира в структуру конечного гетероцикла или в конечный цикл не входят атомы простого эфира. Автор диссертации проанализированы условия, общие закономерности и возможные ограничения рассматриваемых реакций. Во второй части обзора представлены методы алкилирования азотсодержащих гетероциклов простыми эфирами, как по атому азота, так и по атому углерода. На основе анализа литературных данных автор диссертации делает обоснованный вывод об эффективности применения простых эфиров для синтеза и модификации гетероциклических соединений под действием окислительных систем. Однако, примечательно, что автором отмечена немногочисленность таких процессов, существующие ограничения, связанные с использованием узкого круга субстратов и недостаточная изученность путей протекания такого рода процессов. Делается вывод, что необходимы дальнейшие исследования в этой области, что и было реализовано в диссертации Гришина С.С. Следует отметить, что в литературном обзоре процитировано более 120 ссылок, а в разделах Главы 2 «Обсуждение

результатов» приводятся дополнительные литературные сведения, поясняющие актуальность изучаемых превращений и подтверждающие некоторые стадии в предполагаемых механизмах реакции. Таким образом, при написании диссертации Гришин С.С. проработал значительный объем литературных данных – более 320 источников.

С учетом и на основании рассмотренных в обзоре литературы данных сформулирована следующая **цель исследования**: Поиск и исследование методов синтеза N-гетероциклических соединений, включающих образование связей C–C и C–гетероатом с участием электрического тока.

Вторая глава, посвященная **обсуждению результатов**, состоит из 5 разделов. В диссертационном исследовании на первом этапе реализован электрохимический синтез тетрагидрохинолинов из иминов и простых эфиров. Примечательно, что при изменении окислительной системы, происходит изменение механизма реакции и конечных продуктов: при использовании *трет*-бутилгидропероксида в качестве окислителя происходит образование β-аминоэфиров, при этом реакция между имином и тетрагидрофураном предположительно протекает по радикальному цепному механизму. На следующем этапе был разработан электрохимический синтез имидазолов из винилазидов и аминов. В третьей части диссертационного исследования Гришиным С.С. был открыт способ электрохимического генерирования цианид-аниона из тиоцианата аммония, что является нетривиальным, поскольку во многих опубликованных ранее работах тиоцианат-анион приводит к генерированию тиоцианат-радикала или дитиоциана, которые являются тиоцианирующими частицами. В настоящей работе на основании данной находки под действием электрического тока, по сути, реализуются два процесса одновременно: генерирование цинид-аниона из тиоцианата аммония и сборка гетероциклического каркаса. Таким образом, разработанный метод позволяет в одну стадию из относительно доступных исходных соединений получать CN– и COOR–замещенные имидазо[1,5-*a*]пиридины, которые ранее получали по многостадийной схеме, а также новый класс соединений – CN-функционализированные 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пирозины.

В диссертации проведена большая работа по оптимизации электрохимических реакций: варьирование электролитов, выбор системы растворителя, материалов электродов, регулирование электрохимических параметров (плотности тока, количества пропущенного электричества).

В **экспериментальной части** приведены данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также проверки их достоверности. Строение всех синтезированных соединений установлено и доказано с помощью современных физико-химических методов анализа: ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Для некоторых соединений приведены результаты рентгеноструктурного анализа. Для определения окислительно-восстановительных потенциалов компонентов реакции и для объяснения возможных путей протекания процессов использованы данные циклической вольтамперометрии.

В заключении сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна и теоретическая значимость диссертации состоит в предложении методологии органического синтеза, направленной на создание новых связей C–C и C–гетероатом через окислительные процессы с участием электрического тока.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в разработке методов синтеза 5- и 6-членных азотсодержащих гетероциклов, которые имеют огромное значение в медицинской и других областях органической химии. В частности, в диссертационной работе показано, что синтезированные тетрагидрохинолины, имидазо[1,5-*a*]пиридин-1-карбонитрилы и 4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-1-карбонитрилы проявили выраженную фунгицидную активность по отношению к некоторым типам фитопатогенных грибов.

Достоверность результатов диссертации и обоснованность сделанных выводов обеспечивается использованием современных химических теоретических представлений и экспериментальных подходов при интерпретации результатов, включая широкое применение физико-химических методов анализа. В результате проделанной работы опубликовано **5 экспериментальных статей** и **1 обзор** в международных авторитетных химических журналах по профилю органической химии, принята заявка на патент РФ, а также результаты исследований прошли широкую апробацию на 10 конференциях с публикацией тезисов докладов. **Автореферат и публикации** полностью отражают содержание диссертационной работы.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно заявить, что **цель работы**, поставленная автором, **достигнута**, а соответствующие ей **задачи полностью выполнены**. Положения, выносимые на защиту, полностью отвечают сути проделанной работы. Нужно отметить, что работа выполнена на высоком и качественном синтетическом уровне, экспериментальная часть детализирована.

После ознакомления с текстом диссертационной работы возникли следующие **вопросы и замечания**, которые не носят принципиального характера, а некоторые в большей степени имеют дискуссионную и редакционную направленность:

- **введение:** В схеме 1 приведено, что в работе 5 глав, а в содержании всего 3 главы, что вызывает путаницу.
- **литературный обзор:**
 - На Схеме 4 (стр. 14) в интермедиате **В** палладий должен быть в степени окисления +2.
 - На Схеме 14 (стр. 20) не ясно, какое вещество подразумевается под [R]?
 - В заголовке 1.4.5 слово «ассиметричных» написано неправильно, должно быть «асимметричных».
- **результаты и обсуждение:**

- Схема 1.2 (стр. 78). Следовало привести информацию, какие продукты образуются в случае химического окисления, т.к. конверсии практически количественные.
- Схема 1.3 (стр. 80). В сноске для условия **метода В** вместо субстрата **1** должно быть указано добавление анилинов и альдегидов по отдельности.
- Схема 1.6 (стр. 84). Контрольный эксперимент (Схема 1.5, d) показывает, что после электрохимического окисления эфира стадия реакции Поварова проходит без электрохимии, поэтому уместно ли говорить об участии катион-радикала **A** в ходе реакции?
- Таблица 3.1 (стр. 94). Для опытов 12-14 стоило дать сноску и в сносках привести информацию про другие электроды.
- Таблица 3.1 (стр. 94). Пробовали ли использовать бензиламин **9a** в большем избытке, т.к. он окисляется и его могло не хватить для второй стадии реакции.
- Схема 3.4 (стр. 99). Из приведенного механизма не ясно, какова роль *p*-TsOH·H₂O. Стоило дать комментарий.
- Для удобства анализа и сравнения, данные по оценке фунгицидной активности всех полученных соединений стоило объединить в отдельную главу в конце.
- Нумерация сносок в таблицах в основном указана английскими буквами, а в Таблице 3.1 (стр. 94) дана цифрами, должно быть единообразие.
- *экспериментальная часть:*
 - Для некоторых молекул атомы в структуре пронумерованы, для некоторых нет, стоило сделать везде одинаково.
 - Продукт **26** описан дважды (стр. 202 и 225).
 - Продукты **24l** и **32a'**, **24b** и **39g**, **24c** и **39f** являются одинаковыми соединениями, и поэтому не стоило приводить дважды описание их характеристик. Это же замечание и к *автореферату*.

В целом несмотря на отмеченные замечания и вопросы, диссертация представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение как для развития органического электрохимического синтеза в целом, так и дизайна новых молекул с перспективой использования в агрохимии. Диссертационная работа по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют паспорту специальности 1.4.3 Органическая химия в областях исследования: п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования» и п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть полезны научным и образовательным организациям, работающим в области органического синтеза: Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва), Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург), Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и

Ю.А. Овчинникова РАН (Москва), Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова РАН (Казань), Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН (Нижний Новгород).

На основании проведенного анализа можно заявить, что по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа удовлетворяет требованиям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, **Гришин Сергей Сергеевич** несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией
Стереонаправленного синтеза биоактивных соединений,
ведущий научный сотрудник
ФГБУН «Институт элементоорганических
соединений имени А.Н. Несмеянова
Российской академии наук»,
доктор химических наук
(специальность – 1.4.3. Органическая химия)



Ларионов Владимир Анатольевич

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
(ИНЭОС РАН)

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Телефон: +7 (499) 135 5047

E-mail: larionov@ineos.ac.ru

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru/>

Подпись Ларионова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.



/ Гулакова Е. Н. /

12 мая 2025 г.