

Цех. №12104-31/2171,2-13

сд 07.02.2019г.

УТВЕРЖДАЮ  
Директор Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки Института  
органической химии им. Н.Д.  
Зелинского РАН,  
Академик Егоров Михаил Петрович



« \_\_\_\_\_ »  
\_\_\_\_\_ 2019 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

### ВЕРБИЦКОГО ЕГОРА ВЛАДИМИРОВИЧА

«Катализируемые палладием и некатализируемые металлами кросс-сочетания в модификации пиримидинов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук

по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Рассмотрев диссертационную работу Е.В. Вербицкого «Катализируемые палладием и некатализируемые металлами кросс-сочетания в модификации пиримидинов» в соответствии с п.24 «Положения о присуждении ученых степеней», отмечаем следующее.

#### Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Е.В. Вербицкого посвящена синтезу и исследованию производных пиримидина. Пиримидины относятся к широко изученному классу гетероциклических систем, известных более 150 лет, что усложняет поиск новых направлений в этой области. На основании проделанного анализа литературы, а также с учетом достижений лаборатории, где была выполнена работа, были сформулированы цели диссертационной работы: разработка новых методов модификации производных пиримидина с использованием комбинаций реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода и катализируемых палладием кросс-сочетаний для получения ранее неизвестных и труднодоступных моно(гет)арил-, ди(гет)арил- и три(гет)арилзамещенных пиримидинов; изучение возможных трансформаций (гет)арилзамещенных пиримидинов и поиск общих закономерностей синтеза конденсированных полигетероциклических систем на их основе.

Для выполнения целей и решения поставленных задач автором работы применен комплексный подход к созданию универсальной синтетической платформы построения замещенных пиримидинов и конденсированных гетероциклов на их основе. А именно – комбинация реакций палладий-катализируемого кросс-сочетания и безметалльной функционализации С–Н-связи по положению активированного атома водорода или нуклеофугного заместителя.

Диссертационная работа успешно развивает направление химии замещенных пиримидинов и, в целом, химии гетероциклических соединений, что определяет **актуальность** диссертации Е.В. Вербицкого.

### **Научная и практическая значимость результатов диссертационных исследований, полученных автором**

В диссертационной работе Вербицкого Е.В. решен ряд задач, имеющих важное значение для органической химии.

Систематически исследованы комбинации реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода и катализируемых палладием реакций кросс-сочетаний, что открывает путь к новым труднодоступным моно(гет)арил- или поли(гет)арилзамещенным пиримидинам. Показана эффективность стратегии последовательного применения реакций  $S_N^H$  и кросс-сочетания по Сузуки в условиях микроволновой активации. В результате разработаны новые методы синтеза на основе пиримидинов большого набора  $\pi$ -сопряженных линейных, V-образных и "разветвленных" пуш-пульных систем. Разработанный подход расширил возможности структурной модификации галогенпиримидинов и создал основу для эффективного синтеза широкого круга биологически активных и фотоактивных соединений, а именно:

- В ряду полученных соединений пиримидинов проведен системный анализ и выявлены соединения, обладающие выраженной антибактериальной активностью в микромолярных концентрациях в экспериментах *in vitro* в отношении микобактерий *Mycobacterium tuberculosis H<sub>37</sub>Rv*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium terrae*, а также различных кокковых инфекций *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus piogenes* и *Staphylococcus aureus*, а также их штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. На основании данных фотофизических и электрохимических

исследований показана потенциальная возможность применения получаемых конденсированных полициклических систем в качестве органических полупроводников;

- Впервые осуществлен целевой синтез красителей-сенсбилизаторов для солнечных батарей на основе 4-(гет)арилзамещенных пиримидинов или 2-амино-6-(гет)арил-3-циано-пиридинов. На основании квантово-химических расчетов и данных физико-химических исследований теоретически и экспериментально продемонстрирована возможность использования полученных пуш-пульных систем в качестве перспективных сенсбилизаторов для солнечных батарей;

- С использованием полученных соединений были собраны прототипы сенсоров для мобильного детектора нитроароматических взрывчатых соединений, которые способны к многократному, обратимому и быстрому обнаружению следовых количеств паров нитробензола, 2,4-динитротолуола и 2,4,6-тринитротолуола в воздухе.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Диссертация Вербицкого Е.В. соответствует паспорту специальности 02.00.03 - Органическая химия (химические науки) в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 7. Выявление закономерностей типа «структура-свойство»; 8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Результаты диссертационной работы Вербицкого Е.В. представляют интерес для специалистов в области органической химии и могут быть использованы в таких научных учреждениях как ИОХ РАН, ИНЭОС РАН, ИОС УрО РАН, МГУ, СПбГУ ЮФУ, СКФУ, и др. и, как уже отмечалось выше, в таких отраслях как фармхимия и технология тонкого органического синтеза.

### **Замечания по диссертационной работе**

Диссертационная работа Вербицкого Е.В. заслуживает общей высокой оценки, однако имеются следующие замечания:

1. Перепутаны номера соединений в диссертации: пиримидину **20a** (стр. 68 схема 2.11) присвоен номер, использованная ранее для другой структуры (стр. 65 схема 2.9); стр. 81 схема 2.16 фенилбороновые кислоты **8a-k** по тексту обозначены как **3a-k**.

2. Предпринимались ли попытки увеличения времени первой стадии – «присоединение»  $S_N^H$ -реакциях 5-бромпиримидина с пятичленными гетероциклами при использовании трифторуксусной кислоты для увеличения выходов желаемых продуктов, как это было сделано в случае с эфиром трехфтористого бора?

3. Каков источник происхождения анионов  $BF_4$  на Схемах 2.7 и 2.8 (стр. 61)? В тексте отсутствуют пояснения об этом.

### **Апробация работы и соответствие автореферата тексту диссертации**

Представленная диссертация построена традиционным образом и представлена на 371 странице машинописного текста. Она состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы из 401 источника и приложений.

Во введении обоснованы актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулирована цель работы, показана научная новизна и практическая значимость, методология и методы исследования, представлены положения, выносимые на защиту, приведено подтверждение степени достоверности и данные об апробации результатов, информация про публикации по теме диссертации, указаны структура и объем диссертации.

Литературный обзор занимает 33 страницы и посвящен проблеме функционализации пиримидинов с помощью реакций кросс-сочетания и C-H-активации. Также автором подробно изложены достижения последних лет в области химии трифенилена и его тиофеновых аналогов.

Публикации в высокорейтинговых иностранных и отечественных журналах, рекомендованных ВАК, в полной мере отражают содержание выполненной работы.

### **Заключение**

Оценивая работу в целом, можно с удовлетворением заключить, что представленная диссертация является актуальной, логически завершенной научно-квалификационной

работой, завершенным, творческим и содержательным исследованием, которое вносит существенный вклад в химию азотистых гетероциклов.

Представленная диссертационная работа “Катализируемые палладием и некатализируемые металлами кросс-сочетания в модификации пиримидинов” удовлетворяет требования ВАК Минобрнауки РФ к докторским диссертациям, и соответствует пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в последней редакции от 2016 года), а ее автор, Вербицкий Егор Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на заседании объединенного семинара по органической химии лаборатории исследования гомолитических реакций №13 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Протокол № 3 от 21.12.2018 г).

Член-корреспондент РАН, доктор химических наук,

(02.00.03 – органическая химия),

профессор РАН, заместитель директора по науке,

заведующий лабораторией исследования гомолитических реакций (№13)

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

**Терентьев Александр Олегович**

07.02.2019

Подпись Терентьева Александра Олеговича удостоверяю

ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация,

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

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Телефон: +7 (499) 137-13-79;

Факс: +7 (499) 135-53-28

Адрес электронной почты: [terentev@ioc.ac.ru](mailto:terentev@ioc.ac.ru)

