**О Т З Ы В**

официального оппонента Вацадзе Сергея Зурабовича
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

Одной из важнейших задач современной органической, биоорганической и медицинской химии является поиск и получение новых биологически активных веществ с целью создания новых лекарственных средств для лечения и профилактики социально опасных заболеваний. С другой стороны, существуют такие классы органических соединений, которые могут быть с успехом применены в качестве компонентов молекулярной электроники, солнечных батарей, светоизлучающих диодов, сенсоров. Весьма привлекательной и беспроигрышной выглядит стратегия развития такого химического направления, в котором обе эти прикладные задачи – получение биологически активных соединений и создание функциональных материалов – решаются с помощью одного фундаментального подхода. Автору представленной диссертации при помощи творческого развития синтетических методов в химии пиримидина удалось получить впечатляющие практически важные результаты. Выбор пиримидина, как ключевого структурного компонента всей работы, основан как на широком распространении и важнейшей роли этого, достаточно простого на вид, гетероцикла семейства азинов, так и на огромных синтетических возможностях, таящихся в этой молекуле. Химия пиримидинов является в настоящее быстро развивающейся областью исследований и ареной активного применения новых синтетических методов. При этом новых, современных синтетических подходов к получению функционализированных пиридиов – реакций кросс-сочетания и С-Н-активации – в литературе насчитывается немного. Следует также отметить, что реакции кросс-сочетания обладают по своей сути рядом особенностей, таких как необходимость предварительной функционализации азинов галогенами, использование дорогостоящих катализаторов на основе палладия и других переходных металлов, а также потребность в применении дополнительных лигандов. С другой стороны, прямая функционализация С–Н связей базируется на двух основных подходах – с использованием катализа переходными металлами или некатализируемой металлами методологии. Большое количество статей и обзоров, опубликованных за

последнее десятилетие, показывают, что реакции прямого катализируемого переходными металлами C–H (гет)арилирования являются эффективным и мощным инструментом в деле региоселективного синтеза азааромaтических соединений. Однако с точки зрения “зеленой химии”, безусловно, более интересны свободные от переходных металлов современные методы, одним из которых является реакция нуклеофильного ароматического замещения водорода ($S_N^H$), открытая и всесторонне разрабатываемая школами академиков О.Н.Чупахина и В.Н.Чарушина. Автор представленной работы поставил амбициозную цель – создать синтетичесую стратегию для целенаправленной функционализации пиримидинов, базирующуюся на комбинации различных методов введения заместителей в гетероциклическое кольцо. Всё вышесказанное определяет **актуальность** диссертации Е.В.Вербицкого.

Рецензируемая диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы и приложений. Работа изложена на 371 страницах, содержит 46 таблиц, 123 схемы и 116 рисунков. Список литературы включает 401 наименование.

Во Введении (73 ссылки) обоснованы актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулирована цель работы, показана научная и теоретическая 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.

Первая глава работы (Обзор литературы; 33 стр., 120 ссылок) посвящена проблеме функционализации пиримидинов с помощью реакций кросс-сочетания и C-H-активации. Также автором описаны проблемы в области химии трифенилена и его аналогов и поли(гет)арилзамещенных пиримидинов. Эти вопросы весьма тщательно и исключительно профессионально обсуждены в данном разделе и затем применены в диссертации.

На основании глубокого и чрезвычайно полезного для читателя анализа литературы, а также с учетом достижений лаборатории, где работает автор, **цели** диссертационной работы были сформулированы следующим образом:

- 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 пиримидиноя;

- Изучение возможных трансформаций (гет)арилзамещенных пиримидинов и поиск общих закономерностей синтеза конденсированных полигетероциклических систем на их основе.

Для достижения поставленных целей автором работы решались следующие ***задачи***:

- изучение синтетического потенциала комбинированного применения катализируемых палладием реакций C–C- и C–N-кросс-сочетания, а также нуклеофильного ароматического замещения водорода в реакциях 5-бромзамещеных пиримидинов с широким кругом C-нуклеофилов (гетеро)ароматического ряда;
- исследование особенностей $S_N^H$-реакций с π-избыточными ароматическими гетероциклами в качестве C-нуклеофильных агентов, определение строения интермедиатов, а также выявление влияния условий ароматизации на структуру конечных продуктов;
- изучение возможности трансформации получаемых (гет)арилзамещенных пиримидинов в другие гетероциклические системы;
- разработка общих подходов к синтезу новых конденсированных полициклических систем на основе ди(гет)- и три(гет)арилзамещенных пиримидинов;
- исследование антибактериальной активности в рядах полученных замещенных пиримидинов и выявление зависимости "структура–активность";
- разработка доступных методов синтеза фотоактивных пуш-пульных систем на пиримидиновой платформе и изучение фотофизических и электрохимических свойств полученных соединений;
- исследование возможности применения пуш-пульных систем на основе пиримидинов в качестве сенсоров для обнаружения нитроароматических соединений.

Для достижения 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 безметальной C-H-активации и металл-катализируемого кросс-сочетания по месту нахождения активированного атома водорода или нуклеофугного заместителя.

Методология исследования включала все необходимые в современной органической химии синтетические и аналитические процедуры. В частности, установление состава и структуры соединений, а также контроль за протеканием реакции осуществлены с широким использованием методов спектроскопии ЯМР ($^{1}H$, $^{13}C$, $^{19}F$, двумерных корреляций), ИК-спектроскопии, газожидкостной хроматографии с масс-спектральной детекцией (ГЖХ-МС), тонкослойной хроматографии и ВЭЖХ, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа и рентгеноструктурных исследований. Фотофизические и электрохимические свойства синтезированных молекул исследованы методами электронной спектроскопии поглощения и испускания, циклической вольтамперометрии, а также проанализированы квантово-химическими расчетами.

Основные **научно-практические достижения** данной объемной диссертации (Обсуждение результатов, 159 стр.) кратко могут быть выражены следующим образом. В результате диссертационного исследования Вербицкого Е.В. 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 π-сопряженных линейных, V-образных и "разветвленных" пуш-пульных систем.

Разработанный автором подход расширил возможности структурной модификации галогенпиримидинов и создал основу для эффективного синтеза широкого круга биологически активных и фотоактивных соединений. В ряду моно(гет)арил- и ди(гет)арилзамещенных пиримидинов проведен системный анализ туберкулостатической активности и выявлены соединения, обладающие выраженной антибактериальной активностью в микромолярных концентрациях в экспериментах *in vitro* в отношении штаммов микобактерий *Mycobacterium tuberculosis H37Rv, Mycobacterium avium, Mycobacterium terrae*, а также штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

С использованием полученных соединений были собраны прототипы сенсоров для мобильного детектора нитроароматических взрывчатых соединений, которые способны к многоразовому, обратимому и быстрому обнаружению следовых

количеств паров нитробензола, 2,4-динитротолуола и 2,4,6-тринитротолуола в воздухе.

Отдельно хотел бы отметить наиболее понравившиеся достижения работы. Выбор объектов для первоначального исследования проведен методически четко и грамотно: автор использовал коммерчески доступный 5-бромпиримидин, позволяющий как применять методологию безметальной С-Н-активации (положение 4/6), так и металл-катализируемого кросс-сочетания по месту галогена. При этом экспериментально установлена ключевая роль нейтрализации ониевых солей, необходимой для успешного протекания стадии окислительной ароматизации и применение эфирата трифторида бора (стр. 48-49 диссертации, Таблица 2.1). Не менее захватывающим выглядит раздел с микроволновой активацией кросс-сочетания по Сузуки, где автор успешно применил ацетат *транс*-бис(дициклогексиламин)палладия в качестве катализатора. Особого внимания заслуживают данные Схемы 2.9 и Таблиц 2.5 и 2.7, где приведены продукты с большим разнообразием возможных комбинаций (гет)ароматических заместителей в положениях 4 и 5 пиримидинового цикла. Не могу не отметить прекрасное оформление диссертации и автореферата.

Основное содержание диссертационного исследования изложено в 2 обзорах и 24 статьях, опубликованных в журналах из перечня научных изданий ВАК РФ, тезисах докладов 25 научных конференций высокого уровня, 5 патентах. Автореферат и публикации полностью **отражают** содержание диссертации. В результате проведенного оппонентом анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Вербицкого Е.В. можно заявить, что все *поставленные* ***задачи выполнены***, соответственно, ***цели достигнуты***.

Автором диссертации решена важная социально-экономическая задача – создание новых синтетических подходов в химии пиримидинов с получением больших рядов родственных соединений для применения в качестве антибактериальных средств и компонентов органической электроники. Важнейшим достижением настоящей работы является создание стратегии комбинированного использования катализируемых переходными металлами и некатализируемых металлами реакций кросс-сочетания, которые открыли путь к новым полигетероциклическим системам пиримидинового ряда.

При тщательном анализе работы появилось некоторое количество вопросов и замечаний, которые, надеюсь, станут основой плодотворной дискуссии:

- *обсуждение результатов*: хотелось бы в диссертации видеть больше глобальных обобщений типа тех, которые находятся на стр. 88-89 диссертации, где автор предлагает простые правила для выбора последовательности реакций;
- *обсуждение результатов*: среди приведенных на Рис. 2.7 структур пиримидинов, связанных с остатками би/трехядерных гетероциклов, только нижние две отвечают индолам; при этом пиримидиновый фрагмент во всех случаях имеет аминогруппу в положении 2;
- *обсуждение результатов*: происхождение аниона $BF_4$ на Схеме 2.8 не объясняется в тексте;
- *обсуждение результатов*: по мнению оппонента, автор мог бы подробнее прокомментировать относительно невысокие выходы, приведенные в Таблицах 2.3 и 2.4;
- *обсуждение результатов*: на стр.115 автор пишет “никаких укороченных контактов в молекулярной упаковке не наблюдается”, хотя там же говорится о межплоскостных расстояниях 3.449 А, которые отвечают сильному π–π-стекингу;
- *обсуждение результатов*: на мой взгляд, сложно уловить “основные тенденции изменений” любых свойств на примере всего лишь трех соединений (**49a-c**, стр. 132);
- *экспериментальная часть*: не приведены источники использованных реактивов и растворителей, а также их чистота; вряд ли имеет смысл приводить данные ИК-спектров просто в виде перечисления всех пиков;
- *редакторские замечания*: в тексте диссертации присутствует некоторое количество опечаток; вместо “Структура соединения **X** в кристалле” принято говорить “Молекулярная структура соединения **X** по данным РСА/РСИ”; пентафторфенил корректнее обозначать как “$C_6F_5$”, нежели “perFPh”; нумерация «**Л49a**» и «**Л49b**» приведена дважды для разных структур (стр. 25 диссертации); незаконченной выглядит фраза «а за тем – палладий-катализируемое.» (стр. 89 диссертации); «акцептор водорода» вместо «акцептор водородной связи»;
- *рекомендации*: я бы рекомендовал вместо «кросс-сочетания» говорить «реакции кросс-сочетания»; на стр. 124 при обсуждении связи между расчетными и экспериментальными значениями имело бы смысл построить обсуждаемые корреляции в виде графиков; в плане дальнейшего применения флуоресцентных сенсоров можно обратить внимание на нитрозамещенные алифатические и гетероциклические соединения, а также на включение пиримидиновых соединений в состав металл-органических каркасов (MOF).

Указанные замечания не снижают высочайшего научного и методического уровня диссертации Вербицкого Е.В., которая 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.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация «Катализируемые палладием и некатализируемые металлами кросс-сочетания в модификации пиримидинов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая по актуальности выбранной темы, уровню проведенных исследований, научной и практической значимости, степени обоснованности научных положений и выводов полностью соответствует всем требованиям, установленным пунктами 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 ему ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

***Официальный оппонент:***
доктор химических наук,
профессор по специальности 02.00.03 – органическая химия,
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ, профессор РАН
Вацадзе Сергей Зурабович

Подпись Вацадзе С.З. удостоверяю:
и.о. декана Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
член-корреспондент РАН, профессор
Калмыков Степан Николаевич

Почтовый адрес: 119991 , Российская Федерация,
г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Наименование организации:
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет
Телефон: +7-495-939-3571
Адрес электронной почты: szv@org.chem.msu.ru

28 января 2019 г.