

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию ДИНАСТИЯ Екатерины Михайловны

«Комбинация реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода ( $S_N^H$ ) и кросс-сочетания по Сузуки для модификации пиримидинов», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

02.00.03 – Органическая химия

Реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода ( $S_N^H$ ) уже более полувека являются горячей темой для исследований, благодаря которым они стали эффективным инструментом синтеза полупродуктов и сложных молекул, нашедших практическое применение и вошедших в нашу повседневную жизнь. Среди них: полимерные материалы, фармацевтические препараты, материалы для электроники и др. продукты высокотехнологичного химического производства. Доминирующий вклад в изучение реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода внесли работы, проводимые в Уральском отделении Российской академии наук. Благодаря своим результатам УрО РАН в настоящее время относится к числу ведущих мировых центров в области изучения реакций  $S_N^H$ -типа. Екатерина Михайловна Династия, работа которой представлена на соискание ученой степени кандидата химических наук, является без сомнения достойной воспитанницей Уральской школы. Перед молодым исследователем была поставлена сложная задача, связанная с разработкой подходов к синтезу малоизученного класса соединений – 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиримидинов, но представлявших большой интерес в связи с выявлением у структурно-родственных соединений практически полезных свойств. Так, пиримидин-содержащие (гет)арены, их иридиевые органометаллические комплексы, обладающие подходящими люминесцентными и полупроводниковыми свойствами, нашли применение в производстве органических светоизлучающих диодов. Пиримидин-содержащие цветосенсибилизирующие красители используются при производстве солнечных батарей и высокочувствительных сенсоров на ионы металлов. В ряду (гет)арилзамещённых пиримидинов выявлены соединения, ставшие действующим началом многих лекарственных препаратов. Расширение круга полифункциональных пиримидинов за счет включения в него соединений, одновременно содержащих в 4-ом и 5-ом положениях цикла гетероциклические заместители, было рациональным и ценным шагом в плане поиска новых веществ с полезными потребительскими свойствами. В связи с этим актуальность выбранной для диссертации темы, связанной с

разработкой методов синтеза и синтезом 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиримидинов и исследовании присущих им свойств, не оставляет никаких сомнений.

В рамках данной тематики Екатерина Михайловна поставила перед собой цель получить 4,5-ди(гет)арилзамещённые пиримидины, несущие в том числе тиенильные, пирролильные и индолильные группировки, провести исследование реакционной способности полученных соединений и их свойств. С данной задачей Екатерина Михайловна успешно справилась. Ключом к решению стало прагматичное использование реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода ( $S_N^H$ ) и кросс-сочетания по Сузуки. Такой выбор взаимодополняющих методов введения заместителей в гетероциклическое ядро оказался весьма удачным и, надо сказать, уникальным, что позволило в хорошо изученной области химии пиримидинов сделать ряд серьезных открытий в органической химии и практически важных разработок. Если характеризовать работу в целом, то полученные в ней результаты носят новаторский и пионерский характер в области химии пиримидинов, они дают толчок новым направлениям развития химии этого класса соединений.

Рецензируемая диссертация имеет следующее формальное построение: введение, литературный обзор, обсуждение собственных результатов, состоящее из нескольких разделов, экспериментальная часть и выводы. Общий объем диссертации 177 страниц, список цитируемой литературы содержит 259 ссылок. Диссертационная работа Династия Е.М. построена логично и обладает внутренним единством, поскольку результаты каждой последующей главы связаны с достижениями предыдущих глав.

Литературный обзор охватывает методы синтеза (гет)арилзамещённых производных пиримидина, основанные на металл-катализируемых процессах образования С-С-связей и реакциях нуклеофильного ароматического замещения водорода; кроме того в обзоре представлены фотофизические и биологические свойства (гет)арилзамещённых пиримидинов. Структура обзора хорошо продумана; по причине своей полноты (40 стр., около 220 ссылок), хорошей проработки литературных данных, анализу синтетических процедур и сделанным заключениям он безусловно будет широко востребован химиками-органиками, работающими в области дизайна и синтеза веществ и материалов на основе (гет)арилзамещённых пиримидинов.

Основная часть диссертационной работы Династия Е.М. посвящена изложению и обсуждению результатов, которые были получены автором при решении поставленных задач. Эта часть диссертации также содержательна и информативна. Автор подробно и доходчиво обосновывает и описывает преимущества комбинированного использования нуклеофильного ароматического замещения водорода ( $S_N^H$ ) и кросс-сочетания по

Сузуки для целенаправленного синтеза C(4) и/или C(5) моно- и ди(гет)арилзамещённых пиримидинов. Особое внимание в этом разделе уделено “фирменным” исследованиям уральской школы – собственно разработке  $S_N^H$ -реакций в ряду пиримидина. Было показано, что кислотная активация является эффективным методом проведения реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода в C(5)-замещённых пиримидинах под действием тиофена, его олигомеров и замещённых производных, а также пиррола, индола. Предложены оптимальные условия проведения данных превращений.

Екатериной Михайловной впервые описаны реакции фотоциклизации 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиримидинов с образованием полициклических систем: дитиено[2,3-*f*:3',2'-*h*]хиназолина, дитиено[3,2-*f*:3',2'-*h*]хиназолина, [1]бензотиено[2,3-*f*]тиено[3',2'-*h*]хиназолина и [1]бензотиено[3,2-*f*]тиено[3',2'-*h*]хиназолина, представляющих интерес в качестве органических полупроводников. Осуществлён синтез красителей для цветосенсибилизированных солнечных батарей, впервые содержащих пиримидиновый цикл в качестве акцепторной «якорной» группы, получены новые комплексы ионов переходных металлов, в том числе парамагнитных, с рядом синтезированных пиримидинов, продемонстрирована возможность участия 4-(2-тиенил)замещённых пиримидинов в реакции циклопалладирования. Среди полученных производных пиримидина выявлены соединения, обладающие высокой туберкулостатической активностью, которые могут послужить отправной точкой в поиске новых противотуберкулёзных агентов.

Результаты каждого из подразделов этой части диссертации вносят ценный вклад в развитие методологии органического синтеза функционально-замещённых пиримидинов, определяют новые вектора поиска соединений для органической электроники, молекулярного магнетизма и медицины. Результаты исследования, несомненно, представляют интерес для широкого круга специалистов в разных областях науки.

Представленную работу отличает также тщательный подход к описанию синтетических процедур. Её экспериментальная часть по своей содержательности не уступает ни литературному обзору, ни изложению результатов. Она содержит детальное описание спектральных характеристик свыше 100 новых производных пиримидина и их комплексов с металлами.

Диссертационная работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с использованием современных физико-химических методов: ИК-спектроскопия, спектроскопия электронного поглощения и флуоресценции, ЯМР,

рентгеноструктурный анализ, электрохимия, магнетохимия. Интерпретация результатов проводилась с использованием квантово-химических расчетов. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Автором проделана обширная синтетическая и теоретическая работа, потребовавшая высокой квалификации, значительной теоретической проработки, знаний методологии органического синтеза, а также современных физико-химических методов.

Основные результаты работы в достаточной степени отражены в научной печати. По теме диссертации опубликованы 8 статей, в основном в престижных иностранных журналах (Tetrahedron, European Journal of Organic Chemistry, Dyes and Pigments, European Journal of Medicinal Chemistry, Polyhedron), входящих в рекомендованный ВАК перечень, и 1 патент. Результаты работы апробированы на всероссийских и международных конференциях (тезисы 9 докладов). Основные теоретические положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях; на момент выхода из печати все представленные результаты являлись новыми. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Трудно сделать какие-то серьезные замечания по существу работы. За исключением незначительного количества встретившихся опечаток в тексте работы, на схемах и в выводе 2 следует отметить еще два.

1. Как уже отмечалось, диссертационная работа содержит большое количество интересных результатов по комбинированному использованию  $S_N^H$ -реакций и кросс-сочетания по Сузуки для целенаправленного синтеза 4,5-ди(гет)арилзамещённых пиримидинов. В работе обсуждаются варианты, отличающиеся порядком проведения реакций  $S_N^H$  и Сузуки, рассматриваются побочные реакции, способы их подавления, условия проведения синтеза, а также корреляции с привязкой к строению субстратов и реагентов. Много интересных данных в работе и о фотофизических свойствах полученных пиримидинов. Выводы 2 и, например, 4 вполне соответствуют полученным данным. Однако изложены они в настолько общем виде, что возникает вопрос, ко всем ли реакциям, процессам и явлениям применимы содержащиеся в них утверждения? Могут ли быть исключения?

2. В работе дано очень краткое и не совсем точное описание магнитных свойств комплексов с замещёнными пиримидинами. И хотя работа выполнялась по специальности "органическая химия", все же в таком виде его лучше было вообще не приводить, либо подробно рассмотреть данные магнитных измерений с приведением литературных аналогий.

Подводя итог, можно с уверенностью сказать, что в работе получены сведения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее большое значение для синтетической химии пириимидина. Представленная работа вводит целый круг (гет)арилзамещенных производных пириимидина и препаративных методик в практику органического синтеза и материаловедения.

Таким образом, работа Екатерины Михайловны Династия «Комбинация реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода ( $S_N^H$ ) и кросс-сочетания по Сузуки для модификации пириимидинов» полностью соответствует современным требованиям ВАК России. Поэтому считаю, что по своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует критериям раздела II "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., и ее автор Династия Екатерина Михайловна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заместитель директора по науке,  
заведующий Лабораторией изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций  
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского  
отделения Российской академии наук

д.х.н.

Евгений Викторович Третьяков

Контактные данные:

ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского  
отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Российская Федерация. 630090. г. Новосибирск, проспект Ак. Лаврентьева, д.9

e-mail: [tretyakov@nioch.nsc.ru](mailto:tretyakov@nioch.nsc.ru)

20 апреля 2017 г.