

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию ВЕРБИЦКОГО Егора Владимировича

«КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ПАЛЛАДИЕМ И НЕКАТАЛИЗИРУЕМЫЕ МЕТАЛЛАМИ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ В МОДИФИКАЦИИ ПИРИМИДИНОВ», представленной на соискание

ученой степени доктора химических наук по специальности

02.00.03 – Органическая химия

В пространстве органических соединений химия пиримидинов глобальна. Огромный спектр превращений включает в себя катализируемые переходными металлами реакции кросс-сочетания бор-, олово-, цинк-, магний-, кремний- и др. металлоорганических соединений с галогенпроизводными или трифлатами пиримидинов. Данный, ставший традиционным подход к синтезу функциональных производных пиримидинов всегда рассматривался отдельно от некатализируемых металлами методов нуклеофильной C–N функционализации пиримидинов с образованием связей «углерод-углерод» или «углерод-гетероатом». Вместе с тем, синергизм катализируемых переходными металлами и некатализируемых металлами реакций кросс-сочетания мог бы обеспечить доступ как к труднодоступным, так и уникальным полигетероциклическим системам пиримидинового ряда, свойства которых вызывают значительный интерес в различных прикладных областях. Чтобы выявить собственно синергетический эффект Егором Владимировичем Вербицким было выполнено крупномасштабное исследование в области органической химии, нацеленное на разработку новых методов модификации производных пиримидина с использованием различных комбинаций реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода и катализируемых кросс-сочетаний для получения моно(гет)арил-, ди(гет)арил- и три(гет)арилзамещенных пиримидинов, представляющих самостоятельную прикладную ценность, а также способных служить предшественниками конденсированных полигетероциклических пиримидин-содержащих систем. Достижение поставленной цели потребовало решения следующих задач:

1. Выявить синтетический потенциал комбинированного применения катализируемых палладием C–C и C–N кросс-сочетаний и реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода в 5-бромзамещенных пиримидинах, преимущественно под действием π-электроно-избыточных ароматических гетеро-циклов.

2. Изучить подходы к трансформации (гет)арилзамещенных пиримидинов в новые конденсированные полициклические системы на основе ди(гет)- и три(гет)арилзамещенных пиримидинов.

3. Для оценки прикладного потенциала полученных замещенных пиримидинов исследовать их антибактериальную активность, фотофизические и электрохимические свойства, а также возможность их применения в качестве сенсоров для обнаружения нитроароматических соединений.

В ходе проведенного исследования все поставленные в работе задачи были решены. На основе систематического изучения возможностей использования комбинаций реакций кросс-сочетаний по Сузуки или Бухвальду-Хартвигу, а также прямой C–N функционализации пиримидинов посредством нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H) развит новый синтетический подход к широкому ряду ранее неизвестных моно-, ди- и три(гет)арилзамещенных пиримидинов. Проведена результативная оценка спектра антибактериальной активности *in vitro* представительного ряда синтезированных моно-, ди- и тризамещенных пиримидинов. Созданы оригинальные красители-сенсibilизаторы для солнечных батарей (ячеек Гретцеля) с оригинальной "якорной" акцепторной группой на основе 4-(гет)арилзамещенных пиримидинов и классическими донорными фрагментами. Разработаны флуоресцентные сенсоры для обнаружения нитро-ароматических соединений на основе серии новых π-сопряженных пуш-пульных систем пиримидинового ряда. Если характеризовать работу в целом, то проведено заметное исследование в области органической химии и смежных областях, создано новое направление, значительно расширяющее возможности

направленного синтеза полифункциональных пиримидинов для молекулярной электроники, фото-электроники, медицинской химии и прикладной физики.

Рецензируемая диссертация имеет следующее формальное построение: введение, литературный обзор, обсуждение собственных результатов, состоящее из нескольких разделов, экспериментальная часть, выводы и 3 приложения. Работа изложена на 371 странице, список цитируемой литературы содержит 259 ссылок.

Литературный обзор охватывает методы синтеза (гет)арилзамещенных производных пиримидина, основанные на металл-катализируемых процессах образования C-C-связей и реакциях нуклеофильного ароматического замещения водорода; кроме того в обзоре представлены фотофизические и биологические свойства (гет)арилзамещенных пиримидинов. Структура обзора хорошо продумана; по причине своей полноты (более 30 стр., около 200 ссылок), тщательности анализа литературных данных и синтетических процедур, сделанным в итоге заключениям он безусловно будет широко востребован химиками-органиками, работающими в области дизайна и синтеза веществ и материалов на основе (гет)арилзамещённых пиримидинов.

В основной части диссертационной работы Егора Владимировича систематически исследован синергизм реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода и катализируемых палладием кросс-сочетаний (по Сузуки или Бухвальду-Хартвигу). Показано, что рациональное применение реакций двух типов открывает путь к новым труднодоступным моно(гет)арил- или поли(гет)арилзамещенным пиримидинам. Так, например, показана эффективность стратегии последовательного применения реакций S_N^H и кросс-сочетания по Сузуки в условиях микроволновой активации для сборки фотоактивных π -сопряженных линейных, V-образных и "разветвленных" пуш-пульных систем на основе пиримидинов. Показано, что синтезированные пиримидины могут быть использованы как мономолекулярные флуоресцентные сенсоры для обнаружения нитроароматических соединений в ацетонитрильных растворах, так и в газовой фазе. 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.

Впервые осуществлен синтез красителей-сенсibilизаторов для солнечных батарей (ячеек Гретцеля) с пиримидиновой "якорной" группой – 4-(гет)арилзамещенных пиримидинов, с донорными фрагментами на основе трифениламина, 9-этил- и 9-фенилкарбазола с различными π -сопряженными системами. На основании квантово-химических расчетов и физико-химических исследований показана как теоретическая, так и практическая возможность использования полученных замещенных 4-(гет)арилзамещенных пиримидинов в качестве сенсibilизаторов для солнечных батарей.

В ряду синтезированных моно(гет)арил-, ди(гет)арил- и три(гет)арилзамещенных пиримидинов проведен системный анализ туберкулостатической активности и выявлены соединения, обладающие выраженной антибактериальной активностью в микромолярных концентрациях в экспериментах *in vitro* отношении штаммов микобактерий *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium terrae*, а также штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Установлено, что N-арил-4-(5-нитрофурана-2-ил)пиримидин-5-амины, содержащие метильные и метоксигруппы в арильном заместителе, обладают низкой цитотоксичностью и выраженной антибактериальной активностью в отношении различных штаммов, в том числе лекарственно-устойчивых, кокковых инфекций *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus piogenes* и *Staphylococcus aureus*.

Синтезированные гетарил-замещенные пиримидины открыли доступ к множеству других классов труднодоступных соединений. Так, в работе Егора Владимировича Вербицкого впервые показана возможность трансформации 4-(гет)арилпиримидинов в соответствующие 6-(гет)арилзамещенные 2-амино-3-цианопиридины по типу перегруппировки Коста-Сагитуллина последовательной кватернизацией пиримидина и последующим взаимодействием с

малоодинитрилом. Предложены методы получения ранее неизвестных тиофеновых аналогов 1,3-дiazатрифенилена – дитиено[2,3-f:3',2'-h]хиназолинов, дитиено[3,2-f:3',2'-h] хиназолинов и бензо[f]тиено[3,2-h]хиназолинов, а также дитиеноаннелированных 1,3-дiazапиренов – бензо[g,h]дитиено[2,3-e:3',2'-j]перимидинов на основе внутримолекулярной реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода, палладий-катализируемой внутримолекулярной циклизации в условиях микроволновой активации или окислительной фотоциклизации C(4)-, C(5)- и/или C(6)-замещенных (гет)арилпиримидинов. Структуры полученных полигетероциклических систем однозначно доказаны с привлечением рентгеноструктурного анализа.

В целом представленная работа может служить образцом оформления, тщательности описания синтетических процедур и характеристики веществ. Исследование Егора Владимировича выполнено на высочайшем экспериментальном уровне с привлечением современных физико-химических методов; установление состава и структуры соединений, а также контроль за протеканием реакции осуществлены с квалифицированным использованием методов спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , двумерных корреляций, ИК-спектроскопии, газожидкостной масс-спектрометрии (ГЖХ-МС) и тонкослойной хроматографии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа, ВЭЖХ и рентгеноструктурного анализа. Фотофизические и электрохимические свойства синтезированных молекул исследованы методами УФ- и флуоресцентной спектроскопии, циклической вольтамперометрии (ЦВА) и описаны квантово-химическими расчётными методами.

Основные результаты работы в достаточной степени отражены в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 2 обзора, 24 статьи, получено 5 патентов РФ на изобретения, а также издано 25 тезисов докладов, представленных на российских и международных конференциях. 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.

По существу, замечания по работе отсутствуют. Можно обратить внимание автора на то, что в работе присутствуют опечатки (например, касательно резонансной структуры на стр. 94, вклад которой обуславливает низкую реакционную способность протонированных 2-(тио)морфолинил-замещенных пиримидинов), и задать ему несколько вопросов дискуссионного характера.

1. В работе для получения ди(гет)арил- и три(гет)арилзамещенных пиримидинов использованы различные последовательности реакций кросс-сочетаний по Сузуки или Бухвальду-Хартвигу и C–H функционализации пиримидинов посредством нуклеофильного ароматического замещения водорода. Вопрос состоит в следующем. Можно ли подбором условий, субстратов, использованием нестандартных решений реализовать оба процесса в одно-горшковых (one-pot) условиях?

2. В работе разработаны флуоресцентные сенсоры на основе π -сопряженных линейных пуш-пульных систем пиримидинового ряда, способные обнаруживать низкие концентрации нитро-ароматических соединений (10^{-5} – 10^{-7} моль/л). С их использованием изготовлены прототипы сенсоров для мобильного детектора нитро-взрывчатых соединений «Нитроскан», работающего на принципе тушения флуоресценции. Если не касаться аппаратной сложности устройств и их стоимости, какие пределы обнаружения характерны для других методов, какой из них обладает наибольшей чувствительностью?

Сделанные по работе замечания не влияют на высокую итоговую оценку работы. В диссертационном исследовании получены сведения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области химии и практических приложений пиримидина. Работа Вербицкого Егора Владимировича «Катализируемые палладием и некатализируемые металлами кросс-сочетания в модификации пиримидинов» полностью соответствует современным требованиям ВАК России, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, она по своей актуальности, научной

новизне и практической значимости соответствует соответствующим критериям раздела II "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г.. Автор диссертации, Вербицкий Егор Владимирович, заслуживает присуждения ему ученой степени доктора 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

Доктор химических наук

Третьяков Евгений Викторович

8 февраля 2019 г.

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 / 8(383) 330-91-71

Подпись д.х.н. Е.В. Третьякова заверяю.

ученый секретарь НИОХ СО РАН,

к.х.н.



Бредихин Роман Андреевич