

ОТЗЫВ

официального оппонента 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

Диссертационная работа Вербицкого Егора Владимировича является целостным систематическим исследованием химии пиримидинов, выполняемым в рамках работы екатеринбургской школы по исследованию большого кластера реакций нуклеофильного замещения в электронодефицитных системах, в числе которых и перспективные, атом-экономные процессы нуклеофильного замещения водорода. Широкая распространенность в природе соединений, содержащих в своем составе пиримидиновый фрагмент и большой спектр их биологической активности, обеспечили устойчивый интерес к этим биогенным структурам по настоящее время. Их практическое применение не ограничивается использованием в качестве эффективных фармацевтических препаратов. Полиарил(гетарил)замещенные пиримидина нашли применение, например, в качестве весьма эффективных компонентов OLED-систем. Вместе с тем, ввиду отсутствия общей методологии синтеза моно(гет)арил-, ди(гет)арил- и три(гет)арилзамещенных пиримидинов, подобные производные до настоящего исследования оставались труднодоступными. Учитывая вышесказанное, сравнительное исследование возможностей модификации пиримидинов, кросс-сочетанием как с использованием палладия, так и процессами без применения металлов в качестве катализаторов представляется весьма *актуальным*.

Диссертационная работа построена традиционно и соответствует требованиям, предъявляемым к работам подобного уровня. Она содержит: введение; обзор литературы; обсуждение собственных результатов; экспериментальную часть; заключение; список цитированной литературы и три приложения. Работа изложена на 330 страницах, и, без учета приложений, включает 123 схемы, 46 таблиц и 116 рисунков. Список цитируемой литературы состоит из 401 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

В обстоятельном введении отражены все обязательные, с точки зрения требований ВАК (ГОСТ Р 7.0.11-2011) пункты: весьма обоснованно представлена актуальность исследования и степень разработанности избранной темы;

сформулированы цели и задачи работы; дана оценка научной и теоретической новизне; отмечена практическая значимость полученных результатов; обозначены применявшаяся методология и методы исследования; предложенные положения, выносимые на защиту, отражают суть выполненной работы и отвечают целям и задачам диссертационного исследования; приведен список конференций, на которых были представлены основные результаты.

Литературный обзор (11% от объема диссертации), посвящен современным методам функционализации пиримидинов и синтезу 1,3-дiazатрифениленов на их основе. Он в полной мере соответствует выбранной теме диссертации и дает исчерпывающее представление о современном состоянии рассматриваемой проблемы. Из представленного материала, следует, что интерес к этим гетероциклам, обладающим, в том числе, рядом практически полезных свойств, остается высоким, о чем свидетельствуют значительное количество работ (~70%), опубликованных за последнее десятилетие. Кроме этого, диссертантом в соавторстве опубликованы две обзорных статьи по данной тематике (E.V. Verbitskiy, G.L. Rusinov, V.N. Charushin // *ARKIVOC*, 2017, i, 356-401; E.V. Verbitskiy, G.L. Rusinov, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin // *Synthesis*, 2018, 50 (2), 193-210.).

Около половины диссертационной работы (48%) составляет вторая глава (обсуждение результатов). В ней аргументированно и достаточно подробно изложен основной материал исследования, обсуждены полученные экспериментальные данные. Эта часть представлена тремя разделами. В разделе 2.1. приводятся разработанные диссертантом методы получения C(4), C(5) и/или C(6) (гет)арилзамещенных пиримидинов с использованием комбинации реакций катализируемых палладием кросс-сочетаний и нуклеофильного ароматического замещения водорода. Новые подходы позволили автору осуществить, в том числе, синтез ряда гетарилпиримидинов, ставших эффективными предшественниками для получения новых представителей полициклических систем – тиофеновых аналогов 1,3-дiazатрифенилена и 1,3-дiazапирена, методам синтеза и изучению свойств которых, посвящен раздел 2.2. На завершающем этапе (раздел 2.3.) Е.В. Вербицкий исследует широкий спектр свойств полученных (гет)арилзамещенных пиримидинов с оценкой возможности практического применения последних.

В «Экспериментальной части» (25%) описаны общие и частные методики синтеза веществ, полученных в этой работе, а также их спектральные

характеристики.

Заключение диссертации выполнено как обобщение полученных результатов в виде семи *обоснованных выводов*, основанных на представленных экспериментальных материалах. Отдельно представлены перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

К числу наиболее значимых результатов диссертационной работы Е.В. Вербицкого можно отнести следующие:

1) Предложен новый синтетический подход к получению ранее неизвестных или труднодоступных моно-, ди- и три(гет)арилзамещенных пиримидинов, основанный на применении комбинации реакций кросс-сочетания по Сузуки или Бухвальду-Хартвигу, и прямой C–H функционализации посредством нуклеофильного ароматического замещения водорода (S_N^H). Показана эффективность этой стратегии для получения фотоактивных π -сопряженных пуш-пульных систем на основе пиримидинов.

2) В результате исследования реакций с участием 5-бром- и 5-(гет)арилзамещенных пиримидинов зарегистрированы, а в ряде случаев выделены и охарактеризованы интермедиаты (σ^H -аддукты). Установлены факторы, влияющие на направление ароматизации по окислительному или элиминационному механизмам. Системный анализ этих данных вносит существенный вклад в понимание механизма S_N^H -реакций.

3) Показана возможность вовлечения 4-(гет)арилпиримидинов в перегруппировку по типу Коста-Сагитуллина, приводящую к образованию соответствующих 6-(гет)арилзамещенных 2-амино-3-цианопиридинов с выходами до 70%.

4) С использованием впервые синтезированных C(4)- и C(5)- и/или C(6)-(гет)арилпиримидинов разработаны методы получения неизвестных ранее полициклических систем. На основе внутримолекулярной реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода, палладий-катализируемой внутримолекулярной циклизации либо окислительной фото-циклизации получены ряды дитиено[2,3-*f*:3',2'-*h*]хиназолинов, дитиено[3,2-*f*:3',2'-*h*]хиназолинов и бензо[*f*]тиено[3,2-*h*]хиназолинов.

Учитывая вышесказанное, *научная новизна* исследования сомнений не вызывает.

Практическая значимость работы подтверждена, в частности, пятью патентами. К числу наиболее востребованных результатов следует отнести:

- разработанные автором эффективные методы синтеза широкого ряда моно(гет)арил-, ди(гет)арил- и три(гет)арилзамещенных пиримидинов;

- выявленные среди впервые синтезированных производных пиримидина соединения, обладающие наряду с низкой цитотоксичностью выраженной антибактериальной активностью в отношении штаммов микобактерий *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium terrae*, а также лекарственно-устойчивых штаммов кокковых инфекций - *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus piogenes* и *Staphylococcus aureus*;

- прототипы флуоресцентных сенсоров, разработанные на основе полученных производных пиримидина и предназначенные для многократного, оперативного обнаружения следовых количеств паров нитроароматических взрывчатых соединений в воздухе («Нитроскан», завод «Промавтоматика», г. Екатеринбург);

- обнаружение среди полученных производных пиримидина соединений, способных выступать в качестве эффективных сенсibilизаторов для элементов солнечных батарей.

Диссертация тщательно оформлена и содержит небольшое число опечаток, например: «сочетания» (стр. 14, здесь и далее по тексту диссертации); «выходом» (стр. 17); «времени» (стр.53); «микроволновым изучением» (стр. 286). Имеются несогласованные фразы: «...соответствующих алкильные радикалы.» (стр. 34); «...на жидкостного хроматографе...» (стр. 206).

Хорошая степень обоснованности выводов и достоверность полученных результатов основана на широком применении спектроскопических и спектрометрических методов исследования, включающих: ИК-, УФ-, флуоресцентную, а также ЯМР спектроскопию на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F и, при необходимости, их двумерные корреляции; масс-спектрометрию, в том числе высокого разрешения, элементный анализ, ВЭЖХ и, в ряде случаев, рентгеноструктурный анализ. Электрохимические свойства некоторых полученных соединений исследованы методами, циклической вольтамперометрии и охарактеризованы квантово-химическими расчётными методами.

Замечания и вопросы по рецензируемой работе:

1) Предпринимались ли попытки увеличения времени реакции для стадии «присоединения» в случае применения системы $2/\text{CF}_3\text{COOH}$ при оценке влияния условий реакции на структуру и выходы соединений **4,5** (Таблица 2.1. стр. 50)? Это

представляется логичным, поскольку при использовании $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ это дало существенный положительный результат.

2) Не совсем понятно с какой целью для оптимизации условий реакции изменялись параметры при синтезе всех трех 5-(гет)арилпиримидинов **11a-c** (стр. 56 схема 2.6.), тогда как обычно это делается на одном объекте с последующим синтезом остальных соединений в оптимальных условиях.

3) Чем объясняется отсутствие продуктов гетарилирования пиримидинов **9a,b** и **10l** вовлеченных в $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ реакции с незамещенным индолом (выход 4,5-ди(гет)арилпиримидинов **21a-c** – 0%, стр. 65 схема 2.9). Фиксировалось ли в этих случаях промежуточное образование дигидроаддуктов (например, ТСХ)? Не ясно также, предпринимались ли попытки выполнить ароматизацию σ^H -аддуктов в более мягких условиях, например, кислородом воздуха в щелочной среде

4) присутствуют незначительные недочеты в оформлении работы:

- путаница в нумерации соединений, сохранившаяся и в автореферате диссертации: тиенилзамещенному пиримидину **20a** (стр. 68 схема 2.11) присвоена нумерация, 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**.

- Ошибочно рассчитан выход (или опечатка) для карбазола **58b** (стр. 276) вместо 61% согласно методике – 51%. Не ясно соотношение реагентов при синтезе карбазола **59b**, поскольку в общем методе Б отсутствуют данные о его предшественнике – пиримидине **5k** (стр. 277).

Высказанные замечания имеют частный характер, полностью компенсируются хорошим научным стилем изложения материала и не влияют на высокую оценку диссертационной работы, вносящей существенный вклад в химию азидов. Автореферат соответствует логике изложения диссертационной работы и в полной мере отражает ее содержание. Основные результаты опубликованы в высокорейтинговых журналах, рекомендованных ВАК, некоторые результаты интеллектуальной деятельности защищены патентами РФ.

Полученные соискателем результаты представляют несомненный интерес, являются *значимыми* и могут быть использованы в учебном и научно-исследовательском процессе ряда научных учреждений таких как ИОХ РАН, ИОС УрО РАН, ИНЭОС РАН, МГУ, СПбГУ, ЮФУ, СКФУ, и др.

Резюмируя вышесказанное, считаю, что по актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости, а также объему и достоверности полученных результатов диссертационная работа Вербицкого Е.В. «Катализируемые палладием и некатализируемые металлами кросс-сочетания в модификации пиримидинов» соответствует квалификационным признакам специальности 02.00.03 – органическая химия и отвечает требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям. Автор работы, Вербицкий Егор Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент,
доктор химических наук
(специальность 02.00.03 – органическая химия),
доцент, старший научный сотрудник
кафедры химии Института математики и естественных наук
Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Северо-Кавказский
федеральный университет»

Демидов Олег Петрович
07.02.2019г.

355009, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1.
Телефон: +7 (8652) 33-08-56 доб. 5140,
e-mail: odemidov@gmail.com



ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ
начальник Управления
делами СКФУ

Лущатова Е.В.