

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр РАН»
д.ф.-м.н., член-корреспондент РАН,
А.А. Калачев
«13» мая 2025 г.



Отзыв ведущей организации
на диссертационную работу Хань Хуэйчжэ
«Синтез фторсодержащих оксакаликсаренов на базе пентафторнитробензола и
этилпентафторбензоата. Конформационная динамика»
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность темы. Макроциклические соединения вот уже несколько десятилетий привлекают внимание исследователей благодаря широким возможностям синтеза на их основе «хозяев» для высокоселективного ионного и молекулярного распознавания, применения их в ионоселективных мембранах, электродах, датчиках и наноконтейнерах для адресной доставки лекарств. Среди многообразия макроциклических соединений в последние годы значительное внимание привлекают оксакаликс[*n*]арены ($n \geq 4$) - макроциклические молекулы, содержащие несколько ароматических ядер, соединённых мостиковыми атомами кислорода. Простота синтеза, уникальное внутреннее пространство в форме «V», а также возможность легкой перестройки молекулярных свойств при изменении функциональных групп как на наружном, так и на внутреннем ободе макромолекулы делает эти соединения весьма интересными с точки зрения создания большого количества различных супрамолекулярных комплексов. Функционализированные тетраоксакаликс[4]арены могут выступать как «хозяева» для различных анионов, катионов, нейтральных молекул, что обуславливает их применение в качестве молекулярных сенсоров, компонентов каталитических систем. Ряд функционализированных тетраоксакаликсаренов проявляет противораковую, противогрибковую и антибактериальную активность. Таким образом, дальнейшее расширение ряда известных тетраоксакаликс[4]аренов является перспективным направлением исследований. В то же время, несмотря на достаточно большой круг синтезированных соединений этого класса, их полифторированные представители описаны крайне скудно. Надо отметить, что введение электроноакцепторного атома фтора в ароматические ядра оксакаликсарена приводит к образованию исключительно электронодефицитных макроциклических молекул, что может повысить их способность к селективному распознаванию анионов. Кроме того, связь C-F более активна в реакциях ароматического нуклеофильного замещения по сравнению с другими связями C-галоген, что открывает возможности для дальнейшей модификации полифтороксакаликсаренов. С учетом этого, диссертационная работа Хань Хуэйчжэ, имеющая целью разработку методов синтеза новых полифторированных оксакаликсаренов и изучение возможностей их

дальнейшей модификации, а также изучение их конформационных особенностей, является актуальной и практически значимой.

Структура диссертационной работы и её содержание. Работа изложена на 136 страницах машинописного текста и содержит 51 схему, 4 таблицы и 6 рисунков. Диссертация построена традиционно, состоит из введения, трёх глав – литературного обзора (первая глава), обсуждения результатов (вторая глава), экспериментальной части (третья глава), выводов и списка литературы (112 библиографических ссылок).

Во введении обоснована актуальность темы, определены цели исследования, охарактеризована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Представленный литературный обзор (Глава 1) разделен на три основные части. В первой части автор рассматривает известные на настоящий момент подходы к синтезу оксакаликс[4]аренов. Отдельный раздел в этой части посвящен обсуждению известных примеров синтеза полифторированных оксакаликсаренов. Вторая часть литературного обзора содержит сведения о конформационных особенностях тетраоксакаликс[4]аренов. В третьей части автор приводит примеры применения функционализированных оксакаликсаренов в качестве молекулярных сенсоров, каталитических систем, а также обсуждает их биологическую активность. В целом, представленные литературные данные достаточно полно отражают текущее состояние исследований в этой области химии и позволяют сделать обоснованное заключение о новизне и актуальности выбранного автором направления исследования.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов. Первоначально автором было изучено взаимодействие пентафторнитробензола и этилового эфира пентафторбензойной кислоты с различными двухатомными фенолами (резорцин, орцинол, тетрафторрезорцин), а также эфиром 3-гидроксibenзойной кислоты. В ходе проведенных исследований было установлено, что эта реакция приводит к образованию смесей *орто*- и *пара*-замещенных трифениловых эфиров, при этом региоселективность нуклеофильного замещения фтора существенным образом зависит от используемого растворителя и основания. В ходе оптимизации условий реакции автору удалось подобрать сочетания растворитель/основание, позволяющие с высокой селективностью получать *пара,пара*- и *орто,орто*-замещенные трифениловые эфиры.

Полученные трифениловые эфиры в дальнейшем были использованы автором для синтеза серии новых полифторированных тетраоксакаликсаренов путем их взаимодействия с резорцином, тетрафторрезорцином и орцинолом. Было обнаружено, что региоселективность замещения атома фтора, так же, как при синтезе трифениловых эфиров, зависит от полярности растворителя и типа основания. В ходе выполнения исследования было показано, что использование малополярного диоксана в сочетании с карбонатами щелочных металлов позволяет направлять реакцию во фторированном ароматическом ядре в *орто*-положение к имеющемуся заместителю. Полученный в результате выполнения этих работ массив данных позволил автору осуществить направленный синтез тетраоксакаликсаренов, имеющих нитро- или сложноэфирную группу, расположенную во внешнем или во внутреннем ободе макроцикла. Автором также была проведена функционализация полученных оксакаликсаренов, в частности, показано, что они легко вступают в реакции нуклеофильного замещения с бензиламинами, осуществлено восстановление нитрогруппы в нитрооксакаликсаренах с получением соответствующих аминоксакаликсаренов. Кроме того, методом масс-спектрометрии

установлено, что полученные аминоксаликсарены способны образовывать моно- или билигандные комплексы с катионами меди (I) и серебра (I).

Достаточно большая часть работы посвящена изучению конформационных особенностей полученных макроциклов с привлечением методов ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{19}F , а также квантово-химических расчетов. В результате этих исследований было установлено, что фторсодержащие тетраоксаликсарены обладают высокой конформационной подвижностью. Автором обнаружено, что тетраоксаликсарены, имеющие нитро или аминоксаликсарены на внутреннем ободе макромолекулы, существуют в растворе в виде равновесной смеси двух стабильных конформеров *1,3-альтернат* и *кресло*, причем положение равновесия в значительной степени зависит от полярности растворителя. Для динитротетраоксаликсаренов в полярных растворителях равновесие смещается в сторону конформера *1,3-альтернат*, а в малополярных растворителях основным конформером становится *кресло*. Для диаминотетраоксаликсаренов конформер *1,3-альтернат* превалирует во всех растворителях, однако в малополярных растворителях доля конформации *кресло* возрастает.

Таким образом, в результате проведенного исследования автору удалось успешно достичь поставленной цели данной работы – им были разработаны методы синтеза целого ряда новых полифторированных оксаликсаренов на основе пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата, продемонстрирована возможность их дальнейшей модификации и получены новые полифторированные аминоксаликсарены, а также изучены конформационные особенности полученных макроциклов.

В третьей главе – экспериментальной части – представлены методики синтеза всех соединений и данные физико-химических методов, подтверждающих достоверность полученных результатов диссертационной работы.

Научная новизна проведенной работы не вызывает сомнений. Автором впервые изучено взаимодействие пентафторнитробензола и этилового эфира пентафторбензойной кислоты с различными фенолами и выявлено влияние полярности растворителя и природы основания на протекание этих реакций. В частности, установлено, что при использовании полярного растворителя (ацетонитрил) и слабого основания (триэтиламин) нуклеофильному замещению подвергается атом фтора в пара-положении к нитро или сложнойэфирной группе, в то время как сочетание менее полярного диоксана и карбоната натрия направляет реакцию в *орто*-положение. Осуществлен синтез новых полифторированных тетраоксаликсаренов с расположением нитрогрупп во внешнем или внутреннем ободе макромолекулы, продемонстрирована возможность их функционализации путем восстановления нитрогруппы либо нуклеофильного ароматического замещения атома фтора. Обнаружено, что фторсодержащие тетраоксаликсарены с нитро или аминоксаликсаренами на внутреннем ободе макромолекулы существуют в растворах в виде равновесной смеси двух стабильных конформеров *1,3-альтернат* и «*кресло*», соотношение которых зависит от полярности растворителя. На основании данных квантово-химических расчетов предположено, что основное влияние на положение конформационного равновесия оказывает диполь-дипольное взаимодействие между нитротетраоксаликсареном и растворителем. Учитывая широкие возможности использования полученных полифторированных макроциклов в качестве комплексообразователей (что было показано автором на примере катионов меди (I) и серебра (I)), молекулярных сенсоров, компонентов каталитических систем, а также принимая во

внимание продемонстрированную возможность управления пространственным строением макроциклов, можно сделать вывод о **практической значимости** представленной работы.

Степень обоснованности и достоверности. Диссертационная работа Хань Хуэйчжэ является цельным, завершённым исследованием, выполненным на высоком научном уровне и имеющим практическую значимость. Результаты работы убедительны. Они базируются на качественном экспериментальном материале, обеспеченном широким и квалифицированным использованием большого арсенала физических методов, применяемых в органической химии. Структура синтезированных соединений была установлена с привлечением современных физических методов анализа - ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, является достоверной и не вызывает сомнения. Приведённые в работе выводы полностью соответствуют полученным результатам.

Апробация работы. Основные результаты диссертации опубликованы в 4 статьях, в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 6 тезисах докладов конференций различного уровня, в том числе международных.

Автореферат, как по своей структуре, так и по сути изложения полностью отражает содержание диссертации.

К представленной на отзыв диссертационной работе Хань Хуэйчжэ имеется ряд вопросов и замечаний:

1. Для синтеза целевых фторсодержащих тетраоксакаликсаренов автором был выбран подход, основанный на поэтапном синтезе трифениловых эфиров и их последующей макроциклизации (стр. 42). К сожалению, в работе не обсуждаются соображения, которыми автор руководствовался при выборе этого метода. В чем его преимущества по сравнению с другими известными подходами?
2. На стр. 63, при обсуждении влияния растворителя на конформационное равновесие тетраоксакаликсарена **224**, автор сообщает, что в хлорсодержащих растворителях (четырёххлористый углерод, хлороформ, дихлорметан) атом фтора F^{27} имеет сильнополюсный сдвиг, в то время как в хлорбензоле, толуоле и бензилхлориде «в спектрах ЯМР ^{19}F сильнополюсный сдвиг атома фтора F^{27} практически отсутствует». Однако согласно данным, приведенным в таблице 3 (стр. 62), химические сдвиги атома фтора F^{27} в этих растворителях весьма близки (8.2 м.д. в хлористом метиле, 8.0 м.д. в хлорбензоле, 8.1 м.д. в бензилхлориде и 8.5 м.д. в толуоле). Таким образом, имеется явное несоответствие между приведенным выше утверждением и данными ЯМР-спектроскопии. На наш взгляд, необходимо уточнить интерпретацию экспериментальных данных, указав при этом, что использовалось в качестве точки отсчета при определении наличия (либо отсутствия) сильнополюсного сдвига.
3. На стр. 63-64 обсуждаются данные рентгеноструктурного анализа комплекса тетраоксакаликсарена **224** с хлорбензолом, на основании которых делается обоснованный вывод о наличии π - π взаимодействия между молекулой хлорбензола и тетрафторбензольными циклами каликсарена. Далее автор сообщает, что «Полученные данные РСА находятся в соответствии с наблюдениями методом ЯМР поведения тетраоксакаликсарена **224** в ароматических растворителях».

Насколько правомерна экстраполяция данных, полученных для кристаллического состояния, на раствор? Предпринимались ли попытки установить наличие подобных π - π взаимодействий для раствора?

4. В работе был оценен барьер конформационного перехода соединения **235a** из конформации *1,3-альтернат* в конформацию *кресло* при помощи квантово-химических расчетов (стр. 72). Обращает на себя внимание, что расчеты проводились для газовой фазы, без учета растворителя. Между тем, согласно экспериментальным данным, полученным самим же автором, растворитель оказывает существенное влияние на конформационное равновесие. Более того, на стр. 73 автором приводятся данные квантово-химических расчетов, свидетельствующие, что при учёте влияния растворителя относительные энергии конформеров могут быть прямо противоположными (в газовой фазе более стабильной является конформация *кресло*, в ацетоне – *1,3-альтернат*). Таким образом, есть веские основания считать, что растворитель будет оказывать влияние и на энергию переходного состояния. На наш взгляд, учет эффектов растворителя при оценке барьера конформационного перехода необходим для получения корректного результата. Кроме того, стоило бы учесть поправки на дисперсионные взаимодействия и ошибку суперпозиции базисного набора (которая может оказывать влияние на энергии и геометрию конформеров ввиду пространственной близости ароматических ядер друг к другу, особенно в конформации *1,3-альтернат*).
5. В экспериментальной части не для всех индивидуальных соединений приводятся спектры ^{13}C ЯМР (напр., соединение **222**, стр. 96, **226**, стр. 98, **240**, стр. 108). Из текста диссертации следует, что соединение **220a** в индивидуальном виде выделено не было (стр. 47, 52), при этом в экспериментальной части (стр. 89) приводится его температура плавления.
6. В работе также имеются некоторые оформительские недочёты, неудачные обороты и опечатки. В частности, автор употребляет тривиальные названия «резорцинол» и «тетрафторрезорцинол», которые являются калькой с английского; в русскоязычной литературе приняты названия «резорцин» и «тетрафторрезорцин». Термин «фрагментный» в отношении методов синтеза тетраоксакаликсаренов является, на наш взгляд, несколько неудачным (название раздела 1.1.2, литературный обзор). В целом, однако, количество подобных огрехов весьма невелико, что можно поставить в заслугу автору.

Вышеуказанные замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертации Хань Хуэйчжэ, и не снижают её научной и практической значимости. Результаты диссертационной работы Хань Хуэйчжэ могут представлять интерес для фундаментальной науки и прикладных исследований в области создания новых типов макроциклических полифторированных молекул-«хозяев» – тетраоксокаликсаренов такими учреждениями, как Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Новосибирский государственный университет, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, а также многими другими организациями.

Заключение. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации. Диссертационная работа соответствует п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа «Синтез фторсодержащих оксакаликсаренов на базе пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата. Конформационная динамика» полностью соответствует требованиям, установленным п.п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор – Хань Хуэйчжэ – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

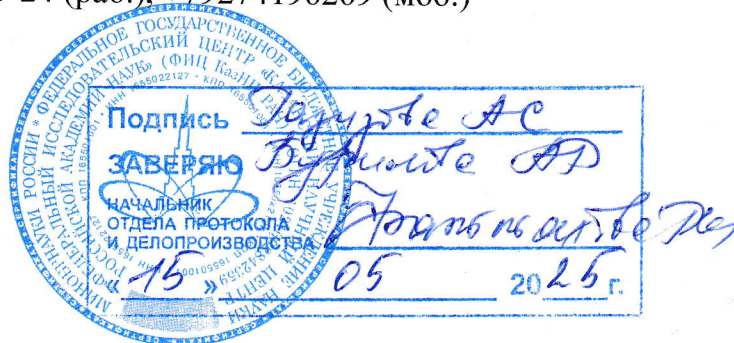
Отзыв обсуждён и утверждён на заседании научного семинара лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН «29» апреля 2025 г, протокол заседания № 1.

Ведущий научный сотрудник лаборатории
Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика
ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ,
доктор химических наук
420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, 8.
e-mail: agazizov@iopc.ru; телефон: +7 (843)272-73-24.

Газизов Альмир Сабирович

Заведующий лабораторией
Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика
ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ,
главный научный сотрудник,
доктор химических наук, профессор
420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8;
e-mail: burilov@iopc.ru; телефон: +7(843)272-73-24 (раб.), +79274196269 (моб.)

Бурилов Александр Романович



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», 420111, Российская Федерация, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31; тел. +7(843)231-90-00, e-mail: presidium@knc.ru; сайт: <https://knc.ru>