

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук
(НПОХ СО РАН)

просп. Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск,
630090, Российская Федерация
Тел.: (383) 330-88-50, факс: (383) 330-97-52
E-mail: benzol@nioch.nsc.ru <http://www.nioch.nsc.ru>
ОКПО 03533903, ОГРН 1025403651921
ИНН/КПП 5408100191/540801001

03.03.2025 № 15326-45-11/189
На № _____ от _____

Утверждаю
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук,
д.ф.-м.н., профессор
Е.Г. Багрянская
«28» февраля 2025



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН НПОХ СО РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Хань Хуэйчжэ проходил научно-исследовательскую практику в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НПОХ СО РАН).

Диссертация Хань Хуэйчжэ «Синтез фторсодержащих оксакаликсаренов на базе пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата. Конформационная динамика» выполнена в Лаборатории галоидных соединений.

Хань Хуэйчжэ закончил в 2018 году Китайско-Российский институт (КРИ) Хайлунцзянского университета. В июне 2020 году защитил магистерскую диссертацию по теме «Синтез полифторированных тетраоксакаликсаренов на базе реакций пентафторнитробензола с резорцином и его производными» на кафедре органической химии ФЕН НГУ с оценкой отлично. С сентября 2020 г. и по настоящее время обучается в очной аспирантуре Новосибирского государственного университета.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в феврале 2025 г. Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого совета НПОХ СО РАН (выписка из решения Ученого совета НПОХ СО РАН от 24 ноября 2020 г, протокол № 15, уточнена 26 февраля 2025 г, протокол №3).

Научный руководитель – к.х.н., Ковтонюк Владимир Николаевич занимает должность старшего научного сотрудника в Лаборатории галоидных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Отзыв рецензента к.х.н., н.с. лаборатории магнитных явлений Института химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского СО РАН Степанова Александра Александровича на диссертационную работу – положительный.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Хань Хуэйчжэ посвящена разработке направленного метода синтеза новых изомерных полифторированных оксакаликсаренов на основе пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата, изучению возможностей дальнейшей модификации полученных полифторированных оксакаликсаренов, а также исследованию конформационного поведения фторсодержащих тетраоксакаликсаренов. Оксакаликс[n]арены ($n \geq 4$) - макроциклические молекулы, содержащие несколько ароматических ядер, соединенных мостиковыми атомами кислорода. Синтез тетраоксакаликс[4]аренов в основном основан на реакции ароматического нуклеофильного замещения, преимуществами которой являются гибкие реакционные пути и простой доступ к субстратам. В настоящее время наиболее часто используемыми электрофильными субстратами являются 1,5-динитро-2,4-дифторбензол и цианурхлорид, также сообщалось о синтезе новых оксакаликсаренов с использованием других азотсодержащих гетероциклических соединений. Следует отметить, что 1,5-динитро-2,4-дифторбензол является наиболее доступным и часто используемым субстратом для синтеза оксакаликсаренов с полностью углеродными ароматическими ядрами, предлагались в качестве субстратов также и некоторые другие 1,3-дигалогенароматические соединения. Нуклеофильными компонентами в основном являются различные 1,3-дигидроксиароматические соединения и их аналоги.

В литературе крайне редко попадают описания синтеза и применения полифторированных тетраоксакаликс[4]аренов. Несколько тетраоксакаликсаренов были получены на базе *пара*-замещенных тетрафторпиридинов. Фторсодержащие макроциклические соединения были синтезированы при взаимодействии дихлортриазинов с тетрафторрезорцином.

Актуальность темы исследования.

В последние годы тетраоксакаликс[4]арены привлекают значительное внимание учёных благодаря простоте синтеза и уникальному внутреннему пространству в форме «V», обусловленному sp^2 гибридизацией атома кислорода, обеспечивающей сопряжение между атомами кислорода и ароматическими ядрами. Возможность легкой перестройки их

молекулярных свойств при изменении функциональных групп как на наружном, так и во внутреннем ободе макромолекулы делает их полезными для создания большого количества различных супрамолекулярных комплексов. Функциональные тетраоксакаликс[4]арены используются в качестве хозяина для различных анионов, катионов, нейтральных молекул и широко применяются в качестве молекулярных сенсоров, новых катализаторов, для разработки новых лекарств и молекулярной самосборки. На базе тетраоксакаликсарена был получен флуоресцентный хемосенсор для определения Ce^{3+} , Hg^{2+} , Cu^{2+} . Комплекс тетраоксакаликсарена с наночастицами палладия был использован в качестве катализатора для реакций Соногашира, Сузуки-Мияуры и Хека. Ряд функционализированных тетраоксакаликсаренов проявляет противораковую, противогрибковую и антибактериальную активность.

Поскольку атом фтора обладает сильной электроотрицательностью, введение фтора в оксакаликсарены приводит к образованию исключительно электронодефицитных макроциклических молекул, и можно ожидать повышения их способности к распознаванию анионов. Кроме того, связь C-F более активна в реакциях ароматического нуклеофильного замещения по сравнению с другими связями C-галоген и полифторированные ароматические соединения могут быть использованы для синтеза фторсодержащих оксакаликсаренов. Ранее в лаборатории галоидных соединений НИОХ были разработаны методы синтеза полифторированных тетраоксакаликс[4]аренов с использованием перфтор-м-ксилола и пентафторбензонитрила, и данная работа продолжает поиск полифторированных электрофильных субстратов, пригодных для синтеза фторсодержащих тетраоксакаликс[4]аренов, имеющих различные функциональные группы. Дальнейшее расширение набора полифторированных тетраоксакаликс[4]аренов, а также синтез тетраоксакаликс[4]аренов, обладающих уникальными свойствами, и исследование природы сил обеспечивающих образование супрамолекулярных комплексов являются важными и актуальными задачами.

Научная новизна. Установлено влияние полярности растворителя и природы основания в синтезе фторсодержащих тетраоксакаликсаренов на основе реакции пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата с замещенными резорцинолами. Показано, что в полярной системе ацетонитрил/триэтиламин (Na_2CO_3) реакция нуклеофильного замещения атома фтора в пентафторнитробензоле и этилпентафторбензоате протекает исключительно в *пара*-положение к нитро или сложноэфирной группе. Использование менее полярной системы диоксан/ Na_2CO_3 (K_2CO_3) позволяет направить реакцию в большей степени в *орто*-положение к нитро или сложноэфирной группе.

Найдено, что на стадии макроциклизации при взаимодействии трифениловых эфиров с замещенными резорцинолами использование систем различной полярности позволяет получать тетраоксакаликсарены с расположением нитрогрупп во внешнем или во внутреннем ободе макромолекулы. В случае этилпентафторбензоата, на стадии макроциклизации при взаимодействии трифениловых эфиров с орцинолом с использованием системы диоксан/ K_2CO_3 селективность практически отсутствует, что приводит к образованию смеси возможных изомерных тетраоксакаликсаренов.

Предложено использование дитионита натрия в качестве удобного восстановителя для синтеза фторсодержащих аминоксакаликсаренов из соответствующих нитропроизводных. Аминосодержащая группировка может быть введена также при взаимодействии фторсодержащих нитротетраоксакаликсаренов с различными первичными аминами.

Показана высокая конформационная подвижность резорцинолового и тетрафторрезорцинолового фрагментов полифторированных оксакаликсаренов, обусловленная взаимодействием с растворителями различной природы.

Обнаружено, что фторсодержащие тетраоксакаликсарены с нитро или аминогруппами на внутреннем ободе макромолекулы существуют в растворах в виде равновесной смеси двух стабильных конформеров *1,3-альтернат* и «*кресло*». Положение равновесия зависит в значительной степени от полярности растворителя, что дает возможность управления пространственным строением макроцикла. Динамика между конформерами *1,3-альтернат* и «*кресло*», наблюдаемая в спектрах ЯМР 1H и ^{19}F , и квантовохимические расчеты показывают, что на положение конформационного равновесия определяющую роль оказывает диполь-дипольное взаимодействие между нитротетраоксакаликсареном и растворителем.

Теоретическая и практическая значимость. Расширен набор субстратов пригодных для синтеза тетраоксакаликсаренов. Для пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата показана возможность направленного синтеза фторсодержащих тетраоксакаликсаренов, имеющих заместители во внешнем или внутреннем ободе макромолекулы. Для тетраоксакаликсаренов с нитро и аминогруппами на внутреннем ободе проанализирована динамика между конформерами *1,3-альтернат* и «*кресло*» и показана ее зависимость от полярности растворителя, что открывает возможность управления пространственным строением макроцикла.

Методология и методы исследования. Для выполнения работы использовались методы органического синтеза, включающие реакции нуклеофильного замещения в ароматическом ряду, реакции восстановления, гидролиза и другие. Выделение и очистка полученных соединений осуществлялись методами хроматографии и кристаллизации.

Для установления состава, строения и чистоты полученных соединений использовались физико-химические методы исследования: спектроскопия ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C , включая гетероядерные корреляции, ИК, хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС), масс-спектрометрия высокого разрешения, ESI-МС, PCA, а также микроанализ.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов, их воспроизводимостью, а также использованием современных физико-химических методов анализа состава реакционных смесей и установления структур синтезированных продуктов. Строение впервые полученных соединений подтверждено методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ИК, масс-спектрометрии высокого разрешения, ESI-МС, данными PCA и микроанализа.

Диссертационная работа соответствует специальности 1.4.3 Органическая химия. Результаты работы могут быть использованы в научно-исследовательской практике НИОХ СО РАН, а также в лабораториях других институтов (ИНЭОС РАН, ИОС УрО РАН, ИОФХ КазНЦ РАН, ИХКГ СО РАН, ИК СО РАН, ИРИХ СО РАН, ГИПХ) и научных организаций, работающих в области полифторированных соединений.

Полнота опубликования результатов. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных изданиях и тезисы 6 докладов на конференциях. Опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы.

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Ковтонюк В.Н., Хань Х., Гатилов Ю.В. Синтез полифторированных тетраоксакаликс[4]аренов при взаимодействии пентафторнитробензола с резорцином, орцинолом и тетрафторрезорцином // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 7. – С. 1030-1038.

2. Han H.-Z., Kovtonyuk V. N., Gatilov Y. V., Andreev R. V. Directed synthesis of isomeric polyfluorinated dinitrotetraoxacalixarenes and bicyclooxacalixarenes // Journal of Fluorine Chemistry. – 2022. – V. 261. – P. 110022.

3. Хань Х., Ковтонюк В. Н., Гатилов Ю. В., Краснов В. И. Синтез тетраоксакаликсаренов на основе этилпентафторбензоата. Влияние полярности растворителя и природы основания // Журнал общей химии. – 2024. – Т. 94. – № 7. – С. 843-855.

4. Han H.-Z., Kovtonyuk V. N., Gatilov Y. V., Andreev R. V., Nefedov A. A. Fluorinated diaminobicyclooxacalixarene and diaminotetraoxacalixarenes: Synthesis and conformational behaviour // Journal of Fluorine Chemistry. – 2024. – V. 273. – P. 110235.

Материалы диссертационной работы представлены на конференциях:

1. **Хань Х.** Синтез полифторированных тетраоксакаликсаренов на базе реакций пентафторнитробензола с резорцином и его производными // Международная научная студенческая конференция (г. Новосибирск) – 2020. – С. 103.

2. Ковтонюк В.Н., **Хань Х.**, Гатилов Ю.В., Никульшин П.В., Бредихин Р.А., Сальников Г.Е., Амосов Е.В. Полифторированные окса- и тиаксаликсарены // Всероссийская научная конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (г. Новосибирск) – 2021. – С. 36.

3. **Хань Х.** Направленный синтез изомерных полифторированных тетраоксакаликсаренов на базе реакций пентафторнитробензола с резорцином и его производными // Международная научная студенческая конференция (г. Новосибирск) – 2022. – С. 118.

4. Ковтонюк В.Н., **Хань Х.**, Гатилов Ю.В., Никульшин П.В., Андреев Р.В. Полифторированные окса- и тиаксаликсарены и их аналоги // Всероссийская научная конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (г. Новосибирск) – 2022. – С. 52.

5. **Хань Х.**, Ковтонюк В.Н., Гатилов Ю.В., Андреев Р.В. Направленный синтез полифторированных динитротетраоксакаликсаренов и бициклооксакаликсаренов // Всероссийская научная конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (г. Новосибирск) – 2022. – С. 175.

6. **Хань Х.**, Ковтонюк В.Н., Гатилов Ю.В., Андреев Р.В., Нефёдов А.А. Синтез полифторированных диаминотетраоксакаликсаренов и диаминобициклооксакаликсаренов // Всероссийская научная конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (г. Новосибирск) – 2023. – С. 125.

Вклад соискателя в публикации. Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования (выполнение экспериментальной работы, обсуждение результатов химического эксперимента и подготовку материала к публикации), является основным.

Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме диссертации, проведение всех химических экспериментов, выделение новых индивидуальных соединений, а также структурная идентификация веществ с использованием спектральных данных. Автором внесен существенный вклад в подготовку научных публикаций по теме исследования. Соискатель внес существенный вклад в подготовку научных публикаций и представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях. Во всех случаях упоминания в диссертации результатов, полученных без непосредственного участия

соискателя, содержатся корректные ссылки на источник.

Во время выполнения диссертационной работы Хань Хуэйчжэ проявил себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. В рамках освоения программы в аспирантуре он успешно прошел ряд учебных курсов по своей специальности, а также педагогическую практику.

Диссертация «Синтез фторсодержащих оксакаликсаренов на базе пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата. Конформационная динамика» Хань Хуэйчжэ рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заключение принято на заседании Объединенного семинара Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Присутствовало на заседании 31 чел, в том числе 18 кандидатов наук и 9 докторов наук. Результаты голосования: "за" - 31 чел., "против" – нет, "воздержалось" - нет, протокол № 2 от "28" февраля 2025 г.

Председатель семинара

Заместитель директора по научной работе, к.х.н.

Морозов Д.А.

Секретарь семинара,

к.х.н.

Оськина И.А.

28 февраля 2025 г.