

ОТЗЫВ

официального оппонента

Москалика Михаила Юрьевича

на диссертационную работу **Хань Хуэйчжэ** на тему:

«Синтез фторсодержащих оксакаликсаренов на базе пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата. Конформационная динамика»

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 «Органическая химия»

Актуальность исследования. Введение атомов фтора является эффективным подходом к разработке новых соединений с заданными свойствами, лекарственных препаратов и агрохимикатов. Атомы фтора повышают устойчивость к биологическим процессам и проницаемость через клеточные мембраны, обеспечивают хорошее связывание с ферментными мишенями и повышают селективность мишеней. Свойства фторсодержащих заместителей, а соответственно, и свойства целевых молекул, как правило, существенно отличаются от свойств других галогенированных и, особенно, гидрированных аналогов. Фторорганические субстраты являются интересными объектами для изучения в области теоретической, синтетической, промышленной и медицинской химии. Фтор стерически подобен водороду, являясь при этом наиболее электроотрицательным элементом, что изменяет как пространственные, так и электронные свойства фторсодержащих молекул по сравнению с нефторированными молекулярными объектами. Поэтому введение атома фтора не приводит к существенному увеличению объема молекулы, однако конформационные изменения и изменения реакционной способности часто бывают драматичными. Фторсодержащие заместители используются для модификации основности или кислотности соседних функциональных групп в молекулах. Таким образом, введение фтора влияет на способность образовывать водородные связи, которые являются очень важными слабыми взаимодействиями, играющими значительную роль в стабилизации самых различных молекулярных объектов. Современная фторорганическая химия изучает синтетические подходы к модификации функциональных групп фтором для изменения физико-химических и фармакологических свойств кандидатов на лекарственные средства, материалы и синтетические промежуточные продукты. Все это подчеркивает большое значение производных фтора в медицинской, сельскохозяйственной и синтетической органической химии. В связи с этим,

диссертация Хань Хуэйчжэ, посвященная синтезу фторсодержащих оксакаликсаренов на базе пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата является важным исследованием в области развития и совершенствования методов синтеза и функционализации фторорганических соединений, а также в супрамолекулярной химии. Полученные продукты являются не только интересными объектами для дальнейшей модификации, но и имеют хорошую перспективу для использования в качестве хемосенсоров, при разработке новых катализаторов и новых лекарственных препаратов.

В соответствии с поставленной целью, задачами и, в свою очередь, великолепно достигнутыми результатами можно с уверенностью отметить высокую актуальность и востребованность результатов представленной диссертационной работы.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В работе показано 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 протекает в *пара*-положение, а в менее полярной системе диоксан/ Na_2CO_3 (K_2CO_3) 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 внутреннем ободе макромолекулы. Предложено использование дитионита натрия в качестве удобного восстановителя для синтеза фторсодержащих аминоксакаликсаренов из соответствующих нитропроизводных. Показана высокая конформационная подвижность резорцинолового и тетрафторрезорцинолового фрагментов полифторированных оксакаликсаренов, обусловленная взаимодействием с растворителями различной природы.

Обнаружено, что фторсодержащие тетраоксакаликсарены с нитро или аминокгруппами на внутреннем ободе макромолекулы существуют в растворах в виде равновесной смеси двух стабильных конформеров: 1,3-альтернат и «кресло».

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, что открывает возможность управления пространственным строением макроцикла. Диссертантом 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.

Структура и содержание работы.

Работа изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 51 схему, 30 рисунков и 4 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, списка цитируемой литературы (112 литературных источников).

Во введении сформулированы актуальность, цели и задачи исследования, отражена научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы, посвященный методам синтеза оксакаликсаренов, а именно, одноступенчатым и фрагментным подходам. Получению полифторированных оксакаликсаренов посвящен отдельный раздел, как и конформационному стереохимическому анализу тетраоксакаликс[4]аренов. Кроме того, в отдельный раздел обзора выделен анализ литературы по применению функционально-замещенных оксакаликсаренов, что, безусловно, придает особую значимость представленной работе. Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов в соответствии с решаемыми задачами и целью работы. Экспериментальная часть демонстрирует методы, физико-химические и спектральные характеристики полученных продуктов. Сделанные выводы отражают полученные в работе результаты.

Работа, без сомнения, представляет собой завершенное научное исследование, тщательно оформлена; опечатки и орфографические ошибки практически отсутствуют.

Вопросы и замечания

Хотя работа лишена принципиальных недостатков и очень хорошо выверена, тем не менее, по ней у оппонента есть следующие вопросы и замечания:

1) Стр. 6, Абзац 1: «В настоящее время наиболее часто используемыми электрофильными субстратами являются 1,5-динитро-2,4-дифторбензол и цианурхлорид.....»

Данное утверждение, на мой взгляд, требует ссылок на современные обзоры или монографии по рассматриваемой теме.

2) Стр. 6, Абзац 1: «....также сообщалось о синтезе новых оксакаликсаренов с использованием других азотсодержащих гетероциклических соединений».

Где сообщалось? Здесь также требуется ссылка.

3) Стр. 6, Абзац 2: «Поскольку атом фтора обладает сильной электроотрицательностью...».

Поскольку электроотрицательность – это величина численная, лучше указывать ее значение. Возможно, определение «сильная» в данном случае не самое удачное.

4) «...можно ожидать повышения их способности к распознаванию анионов».

Предложение, на мой взгляд, требует пояснения. Особенно такая характеристика, как способность молекулы к распознаванию анионов.

5) Стр. 7, последний абзац. Вопрос образовательного характера. Как диссертант сравнивал силу оснований (триэтиламин и Na_2CO_3) друг с другом в разных растворителях?

6) Стр. 9, 2 абзац. Диссертант сообщает об использованных методах анализа в частности «...хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС), масс-спектрометрия высокого разрешения, ESI-МС...». Стоит помнить, что ESI, или т.н. «электроспрей» - это метод ионизации в масс-спектрометрии. Может использоваться в любом варианте реализации масс-спектрометрии, в том числе, например, в масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS). Что в данном случае подразумевается под ESI-МС, непонятно.

7) Диссертант, по какой-то причине, стесняется давать ссылки на одну и ту же работу несколько раз в рамках одного протяженного абзаца, вынуждая автора то и дело

перелистывать страницы в поисках номера статьи в списке литературы (например, стр. 17, последний абзац).

8) Стр. 21, 1 абзац. «Акцепторность полифторированных ароматических соединений и высокая реакционная способность...».

Хотелось бы, чтобы диссертант прояснил термин «Акцепторность соединений».

9) Стр. 26, 1 абзац. «Таким образом, фторсодержащие тетраоксакаликсарены могут быть синтезированы с использованием полифторированных как электрофильных, так и нуклеофильных субстратов, однако количество описанных в литературе примеров ограничено».

Количество описанных в литературе примеров всегда ограничено. В данном случае полезно приводить, например, количество ссылок на поисковый запрос за определенный срок.

10) Стр. 33, 1 абзац. «Исследования молекулярного докинга показали...»

Молекулярный докинг сам по себе является методом исследования, а точнее моделирования. В такой формулировке предложение приобретает иной, относительно изложенного в разделе, смысл.

11) Стр. 37. Раздел 1.3.3 озаглавлен, как «Применение в области медицины», однако в нем описаны лишь примеры исследований биологической активности и рассматривается потенциал использования исследуемых соединений как лекарств. Есть ли реальные примеры использования оксакаликсаренов в качестве медицинских препаратов?

12) Стр. 40, последний абзац. «В настоящее время узкий выбор электрофильных субстратов привел к ограничению наборов тетраоксакаликсаренов, особенно тетраоксакаликсаренов, имеющих ароматические ядра с полностью углеродным скелетом...»

Исходя из смысла предложения, создается впечатление, что «раньше было лучше». Почему так произошло?

13) Стр. 54. Для синтеза соединений 247-249 использовались хиральные реагенты. Соединение 247, например, было выделено в чистом виде. Однако, далее сообщается, что энантиомерная чистота и свойства тетраоксакаликсарена 247 не изучались.

В таком случае, для чего синтезировались оптически-активные продукты и почему не изучались хиральные свойства продукта 247?

14) Стр. 58, 2 абзац. «Эти результаты очень полезны для оценки возможности использования фторсодержащих диаминооксаликсаренов для создания селективных сенсоров для металлов»

В чем, на взгляд диссертанта, польза от данных результатов для оценки возможности использования фторсодержащих диаминооксаликсаренов для создания селективных сенсоров для металлов? Есть ли возможность определить количественные характеристики, например, чувствительность метода?

15) В экспериментальной части для большого количества продуктов и полупродуктов не указаны данные элементного анализа. В чем причина отсутствия этой информации? Данные массы молекулярного иона нельзя рассматривать как доказательство элементного состава, если это не данные HRMS.

Указанные замечания носят частный характер и не снижают ценности и значимости выполненного исследования.

Результаты работы в полной мере представлены в четырех статьях, опубликованных в российских и международных журналах, входящих в перечень ВАК, и шести тезисах докладов конференций.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и положениям, представленным на защиту.

Диссертация Хань Хуэйчжэ «Синтез фторсодержащих оксаликсаренов на базе пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата. Конформационная динамика» является научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача разработки новых методов синтеза, функционализации и исследования строения фторсодержащих оксаликсаренов.

По новизне, актуальности, практической и научной значимости результатов диссертационная работа Хань Хуэйчжэ «Синтез фторсодержащих оксаликсаренов на базе пентафторнитробензола и этилпентафторбензоата. Конформационная динамика» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям, изложенным в п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор Хань Хуэйчжэ заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.

Органическая

химия.

Официальный оппонент:

Москалик Михаил Юрьевич, доктор химических наук (специальность 1.4.3. (02.00.03)

- Органическая химия), заведующий лабораторией элементоорганических соединений, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук» (ИрИХ СО РАН)

E-mail: moskalik@irioch.irk.ru,

Телефон: +7(908)6440276.

664033, Иркутск, Фаворского, 1. ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук» (ИрИХ СО РАН)

Тел.: +7(3952) 51-14-31.

E-mail: irk_inst_chem@irioch.irk.ru.

Адрес официального сайта организации: <https://www.irkinstchem.ru>

15.05.2025

/ Москалик М.Ю.

Подпись М.Ю. Москалика заверяю

Ученый секретарь ИрИХ СО РАН, к.х.н.

15.05.2025



/ Комарова Т.Н.