

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Института органического синтеза
им. И.Я. Постовского
Уральского отделения
Российской академии наук
академик



Чарушин В.Н.

2015 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации на диссертацию Живетьевой Светланы Ивановны
«Арилфосфанилирование полифторированных аренов и хинонов»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности 02.00.03 – органическая химия**

Производные хинонов являются важными химическими соединениями, поскольку они широко распространены в растительном и животном мире и принимают непосредственное участие в биохимических процессах. Введение атомов фтора, фтор- или фторфосфорсодержащих групп в структуру хинонов снабжает последние различными ценными практическими свойствами, среди которых специфическая биоактивность, антиоксидантные и антикоррозионные свойства и пр. На основе фторфосфорсодержащих хинонов возможна разработка перспективных инновационных материалов: полупроводников, добавок к полимерным композициям и др. Однако сегодня нет единого подхода к методологии синтеза этих производных, поскольку молекулы хинонов имеют несколько реакционных центров, способных взаимодействовать с различными типами реагентов. В этой связи диссертационная работа Живетьевой С.И., посвященная разработке методов введения фторфосфорсодержащих групп в молекулы хинонов, является **актуальной и своевременной**. Кроме того, актуальность выбранной Живетьевой С.И. темы дополняется разработкой методов синтеза и введением в практику новых фторированных фосфанов, с помощью которых возможно получение недоступных ранее производных хинонов. Представленное исследование продолжает развивать и усиливать многолетние традиции, которые сложились в лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций (ЛИНИРР) НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

На основании актуальности тематики в диссертационной работе Живетьевой С.И. сформулированы **основные цели**:

- разработка методов синтеза новых нуклеофильных реагентов – фторсодержащих ди- и трифенилфосфанов;
- исследование химических превращений различных хинонов под действием фторированных полифенилфосфанов.

Достижение поставленных целей позволяет расширить круг нуклеофильных реагентов для формирования общего подхода к синтезу производных 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинона, а также спрогнозировать реакционную способность производных хинона во взаимодействиях с широким кругом фторфосфорсодержащих реагентов. В этой связи все сформулированные диссертантом **задачи**, на решение которых направлено настоящее исследование, полностью охватывают спектр проблем диссертационной работы. **Положения, выносимые на защиту**, сформулированы четко и соответствуют содержанию работы.

Диссертационная работа Живетьевой С.И. изложена на 142 страницах и содержит введение, четыре главы, выводы и список цитируемой литературы (93 наименования). В диссертации представлено 59 схем, 9 таблиц и 11 рисунков.

Глава 1 диссертационной работы содержит литературный обзор по методам фосфанодегалогенирования (гет)ароматических соединений и 1,4-хинонов. Первоначально автором подробно описываются методы синтеза (фтор)арилфосфанов, которые ранее использовались для функционализации 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов. Далее представлены сведения о взаимодействиях 1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов с производными трехвалентного фосфора, раскрываются механизмы и подробности протекающих основных и побочных процессов. Эта глава выполнена достаточно профессионально и имеет аналитический взгляд на достижения мировой науки в указанной области, что позволяет быстро освоиться и сориентироваться неспециалисту.

Глава 2 является описанием достижений автора данной диссертационной работы и состоит из восьми разделов. В соответствии с целями и задачами исследования в двух первых разделах представлены данные о синтезе новых, необходимых для функционализаций производных хинона фторарилфосфанов. Установлено, что силилфосфаны являются самыми перспективными реагентами во взаимодействиях с полифтораренами, поскольку реакции с ними протекают с высокой селективностью и количественными выходами целевых фторарилфосфанов. Живетьевой С.И. подробно описываются механизмы протекающих превращений, указывается на конкурентные процессы, а полученные по результатам взаимодействий выводы очень уместно подкрепляются данными квантово-химических расчетов и факторов парциальных скоростей реакций. Как следствие, после проведения сложной комплексной работы автором сделан важный теоретический вывод о том, что взаимодействия

трифторбензолов с метилфенил- и дифенилсилилфосфанами протекают по синхронному одностадийному механизму A_ND_N .

В разделах 3-5 Главы 2 приводятся данные о взаимодействиях фторированных 1,4-бензохинонов с трифенилфосфаном. Автором диссертационной работы предприняты многочисленные попытки проведения данных реакций с целью оптимизации процесса и выбора наиболее эффективного растворителя. Изученные взаимодействия проведены в бензоле, диэтиловом эфире, ТГФ, диоксане, водном диоксане, ДМСО и метаноле. Установлено, что основными конкурентными процессами во взаимодействиях фторированных 1,4-бензохинонов с трифенилфосфаном являются фосфанодефторирование и восстановление. Доля продуктов восстановления резко снижается при использовании сильно полярных растворителей (метанол, водный диоксан, ДМСО). Живетьевой С.И. с позиций возможных переходных состояний достаточно подробно объясняется образование либо продуктов фосфанодефторирования, либо продуктов восстановления. Уместным дополнением данных разделов является описание и интерпретация ЯМР спектров (^{19}F , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$) некоторых, вызывающих противоречия или споры соединений. В этих же разделах дополнительно приводятся данные о возможной функционализации производных бетаинов под действием анилинов. По сути, выполненные в этих разделах исследования с использованием большого ряда растворителей и различных диапазонов температур вносят наибольший вклад в прогнозирование взаимодействий трифенилфосфанов с 1,4-бензохинонами.

В разделах 6 и 7 Главы 2 представлены сведения о взаимодействиях пента- и гексафторированных 1,4-дигидронафтален-1,4-дионов со фторарилфосфанами, синтезированными в данной работе. Важнейшим достижением здесь является установленный факт преобладания процесса фосфанодефторирования по сравнению с реакцией восстановления вне зависимости от используемого растворителя. Подобный вывод дает возможность очертить границы применимости реакций производных хинонов с арилфосфанами и помогает в зависимости от цели работы правильно выбрать компоненты и условия взаимодействий. Здесь же приводятся дополнительные данные о возможной функционализации образовавшихся соответствующих бетаинов пирокатехином в результате замещения атома фтора в ароматическом кольце нафтохиноновой структуры. Результаты разделов Главы 2 по введению в молекулы бетаинов различных функциональных групп (с сохранением бетаинового фрагмента) дают возможность охарактеризовать эти соединения как реакционноспособные и перспективные с точки зрения возможного развития химии бетаинов.

Раздел 8 Главы 2 является очень важной и весомой частью всего диссертационного исследования, поскольку в нем содержится анализ физико-химических характеристик синтезированных в работе соединений. Этот раздел, действительно, уместен и полезен, так как он дает возможность оценить достоверность полученных результатов. Подробно представленные и интерпретированные данные РСА и ЯМР (^1H , ^{19}F , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$) для

бетаинов не дают возможности сомневаться в подлинности и достоверности полученных результатов.

В **Главе 3** диссертационной работы Живетьевой С.И. приводятся данные о результатах первичного тестирования выборки синтезированных соединений на цитостатическую активность. Установлено, что из четырнадцати протестированных соединений классов фосфорсодержащих полифторированных 1,4-нафтохинонов и 1,4-бензохинонов первые являются эффективными ингибиторами роста опухолевых клеток, а вторые не показали значительных положительных результатов. Представленные данные являются практически значимыми и логично вписываются в диссертационное исследование. Тестирование соединений на цитостатическую активность осуществлено совместно с сотрудниками ИХБМ СО РАН и ИЦГ СО РАН, и его результаты также не вызывают сомнений в достоверности.

Глава 4 представленного исследования содержит экспериментальную часть. В ней достаточно подробно описываются аналитическое оборудование, квалификация используемых реагентов и методики синтеза указанных в работе соединений, а также представлены физико-химические характеристики, не вошедшие в данные таблиц или рисунков.

Выводы диссертационной работы Живетьевой С.И. сформулированы четко, грамотно и полностью соответствуют тем результатам, которые были достигнуты.

Научная новизна представленной работы является бесспорной и заключается в следующих достигнутых результатах:

- впервые исследованы конкурентные реакции 1,2,3-, 1,3,5- и 1,2,4-трифторбензолов с метил(фенил)- и дифенил(триметилсилил)фосфанами, с метил(фенил)фосфаном и дифенилфосфидом лития. На основании совокупности экспериментальных данных и квантово-химических расчетов в рамках теории DFT установлено, что эти взаимодействия протекают по синхронному механизму A_ND_N ;
- впервые изучено взаимодействие полифтор-1,4-бензо- и 1,4-нафтохинонов с трифенилфосфаном и другими фторарилфосфанами в растворителях с различной полярностью. Установлен факт влияния растворителя на направление указанных взаимодействий;
- предложен общий подход к синтезу новых бетаиновых структур, заключающийся во взаимодействиях бетаинов с нуклеофилами и протекающий с сохранением исходного остова молекул;
- установлена цитостатическая активность новых производных 1,4-нафтохинонов.

Достоверность научных положений работы, выводов, рекомендаций и заключений не вызывает сомнений, поскольку в ходе исследования активно использованы мощные современные физико-химические методы анализа: ЯМР мониторинг осуществляемых реакций, РСА, масс-спектрометрия высокого разрешения, программный комплекс Gaussian-09 и др.

По результатам диссертационной работы опубликовано 2 статьи в высокорейтинговых рецензируемых журналах (Arkivoc, J. Fluor. Chem.), получен 1 патент. Отдельные результаты исследования представлены на конференциях различных уровней с опубликованием 8 тезисов доклада. Анализ опубликованных Живетьевой С.И. работ показывает, что основные теоретические положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях, на момент выхода из печати все представленные результаты являлись новыми.

Практическая значимость диссертационной работы Живетьевой С.И. является высокой и определяется результатами положительного тестирования фторированных производных 1,4-нафтохинонов на цитотоксическую активность по отношению к раковым клеткам человека в культуре. Результаты являются новыми, они закреплены за автором в виде патента РФ на изобретение.

Автореферат диссертации отражает содержание диссертации, но при его прочтении появились следующие замечания:

1. в автореферате в качестве Главы 1 указана Глава 2 диссертации «Взаимодействие фторированных аренов и хинонов с фосфор-центрированными нуклеофилами». Фактически в автореферате пропущено упоминание о литературном обзоре диссертации (о Главе 1). Отметим также несовпадение названия глав в автореферате и диссертации. Речь идет о тех главах, в названии которых автор использует порядковые номера соединений;

2. на стр. 3 автореферата в разделе «Актуальность темы», второй абзац сверху, неверно указаны названия фторированных 2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-3-метил- и 2,3-бис[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-1,4-дигидронафтален-1,4-дионов, так как в этих названиях нет указаний на атомы фтора;

3. формулирование цели работы (стр. 4) является нетрадиционным, нет четкости, очень много пояснений, которые необходимо излагать до раздела «Цель работы»;

4. в выводе № 2 указывается, что взаимодействие трифторбензолов с метилфенил- и дифенил(триметилсилил)фосфаном протекает по одностадийному синхронному механизму A_ND_N , что «...подтверждается данными квантово-химических расчетов...» Однако на стр. 11 автореферата в упоминании об этих расчетах приведена формальная фраза о том, что они были выполнены. Нет никаких указаний о том, какие дескрипторы рассчитывали, какой программный пакет использовался и т.д. В связи с этим вывод № 2 автореферата представлен некорректно. К диссертационной работе это замечание не относится, в ней представлены необходимые расчетные данные (в таблице 3 на стр. 47).

Имеются также замечания по оформлению диссертационной работы:

1. в названии разделов 2.5 и 2.7 автор использовал порядковые номера синтезированных в работе соединений. В случае раздела 2.5 имеется

номенклатурное название бетаина **159**, а в разделе 2.7 номенклатурное название бетаина **206** отсутствует, поэтому остается только догадываться, о каком соединении идет речь;

2. на стр. 27 автором некорректно выполнена структуризация разделов. В разделе 1.3 дана информация о том, что далее будет излагаться. Затем значится раздел 1.4 без текста, и далее сразу же идет раздел 1.5;

3. допущены недочеты при оформлении патентной информации в разделе «Список цитируемой литературы».

Приведенные выше замечания не имеют принципиального характера и не снижают ценности полученных автором результатов.

При чтении автореферата и диссертации появились следующие вопросы и замечания, не относящиеся к оформлению:

1. в Главе 4 отсутствуют данные об оборудовании, которое использовалось для элементного анализа. Это были ручные методы или применялось автоматическое оборудование?;

2. некоторое недоумение вызывает фраза на стр. 108 диссертации: «Метанол очищали перегонкой». От каких примесей чистили метанол таким способом?;

3. для анализа синтезированных в работе соединений не применяли ИК спектроскопию. С чем это связано? Является ли этот вид анализа информативным для тех классов соединений, которые были синтезированы в работе?;

4. в тексте работы отсутствует заключение. В чем автор видит дальнейшие перспективы? Какие направления исследований следует развивать далее?

В целом, диссертационная работа Живетевой С.И. построена логично и обладает внутренним единством, поскольку результаты каждой предыдущей главы являются связанными с достижениями последующих глав. Она содержит совокупность новых сведений по методам арилфосфанилирования полифторированных аренов и хинонов. Согласно представленному исследованию в практику органического синтеза могут быть введены новые фторфосфорсодержащие реагенты. По уровню выполнения исследований диссертационная работа Живетевой С.И. достойна самых высоких оценок. Автором использована сложная техника эксперимента, структуры всех синтезированных соединений подтверждены данными современного аналитического оборудования, в работе присутствует грамотная и профессиональная интерпретация полученных анализов. Личный вклад в диссертационную работу Живетевой С.И. является решающим, а полученные ею результаты вносят значимый вклад в развитие химии фторфосфорорганических соединений.

Результаты диссертационной работы Живетевой С.И. представляют интерес для специалистов в области органической и медицинской химии и могут быть использованы в таких научных учреждениях как ИОХ РАН, ИОС УрО РАН, ИНЭОС РАН, МГУ, СПбГУ и др.

Согласно паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия представленная работа соответствует пунктам:

3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;
4. Развитие теории химического строения органических соединений;
7. Выявление закономерностей типа "структура-свойство".

Таким образом, диссертационная работа Живетьевой Светланы Ивановны «Арилфосфанилирование полифторированных аренов и хинонов» является научно-квалификационной работой высокого уровня. Она содержит обоснованную актуальность, научную и практическую значимость, обладает достаточной новизной, а полученные результаты вносят внушительный вклад в развитие химической отрасли, а также в развитие теоретических основ органической химии в целом и фторфосфорорганической химии в частности. Практические результаты по выявлению биологической активности новых производных 1,4-нафтохинонов имеют существенное значение для развития медицинской химии. Перечисленная совокупность достоинств диссертационной работы соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Живетьева Светлана Ивановна – заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв на диссертационную работу Живетьевой Светланы Ивановны «Арилфосфанилирование полифторированных аренов и хинонов» обсужден на научном семинаре лаборатории фторорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (Протокол № 6 от 09.09.2015 г.).

Салоутин Виктор Иванович,

доктор химических наук,

профессор,

заместитель директора по научной работе

Федерального государственного бюджетного

учреждения науки Института органического

синтеза им. И.Я. Постовского

Уральского отделения

Российской академии наук

(ИОС УрО РАН)

Салоутин В.И.

620137, Россия, г. Екатеринбург,

ул. С. Ковалевской / Академическая, д. 22 / 20.

Тел./факс: + 7 (343) 374-59-54

e-mail: saloutin@ios.uran.ru

Горбунова Татьяна Ивановна,
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
лаборатории фторорганических соединений
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института органического
синтеза им. И.Я. Пастовского
Уральского отделения
Российской академии наук
(ИОС УрО РАН)



Горбунова Т.И.

620137, Россия, г. Екатеринбург,
ул. С. Ковалевской / Академическая, д. 22 / 20.
Тел./факс: + 7 (343) 369-30-58
e-mail: gorbunova@ios.uran.ru

Подписи Салоутина В.И. и Горбуновой Т.И. заверяю:
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.



Красникова О.В.