

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Живетьевой Светланы Ивановны «Арилфосфанилирование полифторированных аренов и хинонов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Хиноны и их производные являются классом органических соединений, играющим важную роль в биологических процессах. В этой связи значительный интерес представляют функционализированные хиноны, поскольку такие соединения могут обладать высокой биологической активностью. Известно, что наличие одного или нескольких атомов фтора в молекуле хиноновых соединений приводит к повышению их биологической активности, в том числе и способности к ингибированию раковых клеток. Помимо этого, производные фторированных хинонов могут использоваться в качестве добавок для получения новых функциональных материалов.

Одним из привлекательных направлений модификации фторированных хинонов является их взаимодействие с фосфорорганическими соединениями. При этом до проведения настоящего исследования в литературе отсутствовали данные о взаимодействии фторсодержащих соединений хинонового ряда с арил- и фторарилфосфанами. Кроме того, не было описано и способов препаративного получения фторарилфосфанов, не содержащих активирующих заместителей во фторированном фрагменте. В связи с этим, исследование закономерностей взаимодействия фторсодержащих хинонов с арил- и фторарилфосфанами, изучение свойств полученных продуктов, а также разработка новых синтетических подходов к получению фторсодержащих арилфосфанов, безусловно, является актуальной задачей.

Цель диссертационной работы Живетьевой С. И. заключается в исследовании закономерностей взаимодействия фторароматических соединений с фосфорцентрированными нуклеофилами, разработке методов получения фторсодержащих ди- и трифенилфосфанов, а также в изучении реакций взаимодействия полифторзамещенных хиноновых соединений с арил- и фторарилфосфанами.

Текст диссертации изложен на 142 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц, 59 схем и 11 рисунков. Работа состоит из введения, обзора

литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 93 наименования. Материалы диссертации изложены в виде 2 статей (все публикации в журналах из списка ВАК), 1 патента и тезисов 8 докладов, сделанных на конференциях различного уровня.

Литературный обзор, изложенный в первой главе, состоит из двух разделов. В первом разделе литературного обзора Живетьевой С. И. проанализированы и систематизированы имеющиеся в литературе данные по взаимодействию полифторированных ароматических соединений с вторичными и третичными фосфинами, а также о предполагаемых механизмах таких превращений. Второй раздел литературного обзора посвящен анализу имеющихся данных о взаимодействии хиноновых соединений с производными трехвалентного фосфора.

Общая часть работы состоит из нескольких разделов и представлена во второй главе диссертации.

Первый и второй разделы главы 2 посвящены реакциям фторированных ароматических соединений с метилфенил- и дифенилсилилфосфанами, а также дифенилфосфидом лития. Установлено, что несмотря на меньшую активность по сравнению с кремниевыми производными триалкилфосфанов, метилфенил- и дифенилсилилфосфаны могут успешно применяться для получения фторсодержащих арилфосфанов. Исследование селективности взаимодействия силилфосфанов с различными полифторбензолами, термодинамических и кинетических особенностей протекания процесса а также проведение квантово-химических расчетов позволило авторам сделать заключение о возможном механизме протекания реакции.

Разделы 3-5 главы 2 посвящены взаимодействию арилфосфанов с 2,3,5,6-тетрафтор-1,4-бензохиноном (фторанилом), 2X-3,5,6-трифтор-1,4-бензохинонами ($X = \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3$) и изучению взаимодействия полученных бетаинов с нуклеофильными реагентами. Показано, что в отличие от хлоранила, который при взаимодействии с арилфосфанами только восстанавливается, для фторированных хинонов имеет место фосфанодефторирование. При этом выходы продуктов реакции существенно зависят от природы используемого растворителя и содержания влаги в нем. Так, степень фосфанодефторирования возрастает при использовании более полярных растворителей (по сравнению с бензолом). При проведении реакции в растворителях, содержащих нуклеофильные центры,

наблюдается также образование продуктов замещения фтора фрагментами растворителя в получаемых бетаинах. При вступлении в реакцию замещенных фторанилов направление фосфанодефторирования зависит в том числе и от природы заместителя. Исследование взаимодействия полученных бетаинов с нуклеофильными реагентами показало возможность дальнейшей модификации путем замещения одного или нескольких атомов фтора с сохранением бетаинового фрагмента.

Разделы 6 и 7 главы 2 посвящены исследованию взаимодействия арилфосфанов с фторированными нафтохинонами. Установлено, что в случае фторированных нафтохинонов имеет место значительное преобладание процесса фосфанодефторирования над восстановлением. Взаимодействие продуктов фосфанодефторирования полифторнафтохинонов с нуклеофильными реагентами позволяет модифицировать полученные соединения путем замещения атомов фтора в ароматическом кольце нафтохинонового остова с сохранением структурного фрагмента бетаина.

Восьмой раздел главы 2 посвящен интерпретации ЯМР-спектров и данных рентгеноструктурного анализа для полученных соединений, что однозначно подтверждает их строение.

Третья глава диссертации посвящена результатам первичного тестирования ряда полученных соединений на цитостатическую активность. Установлено, что часть полученных соединений являются эффективными ингибиторами роста раковых клеток.

В экспериментальной части (глава 4) автором подробно описаны экспериментальные процедуры, подтверждающие данные, описанные в главе 2.

Завершают диссертационную работу выводы и список цитированной литературы. Выводы полностью отражают результаты работы и их обоснованность не вызывает сомнения.

Практическая ценность диссертационной работы С. И. Живетьевой заключается в том, что автором разработаны методы препаративного получения фторированных арилфосфанов, а также модификации полифторированных бензо- и нафтохинонов фосфорорганическими соединениями и нуклеофильными реагентами с сохранением структурного фрагмента бетаина. Полученные

соединения обладают высокой биологической активностью. Для некоторых из полученных соединений установлена цитостатическая активность в отношении раковых клеток.

К сожалению, несмотря на высокий уровень выполнения диссертационной работы и ее несомненную научную ценность, у официального оппонента возникли вопросы и замечания к диссертации:

1. Не вполне удачно сформулирована цель работы. Из цели работы, сформулированной в диссертации, трудно понять направления исследования и задачи, поставленные перед автором диссертации. При этом стоит отметить, что сами по себе поставленные задачи, как и работа в целом, выглядят логичными и обоснованными.

2. Работа содержит ряд технических неточностей, неудачных выражений и опечаток:

Так, например, 1-е предложение последнего абзаца на стр. 26 «Принимая во внимание, что фторированные органические соединения рассматриваются в качестве потенциально полезных веществ для применения в различных направлениях химии, медицины и техники (см. введение).» - не согласовано и затруднительно для понимания.

В названии раздела 1.7 присутствует опечатка: «с образуем фосфорсодержащих бетаинов» (очевидно, имелось ввиду «с образоваНИем»).

Название раздела 2.1 не очень удачно – в названии упоминаются метилфенил- и дифенилфосфаны, в то время как речь идет об использовании кремнийорганических производных этих соединений.

Замечания по работе носят частный характер и не снижают ее ценности, а также общего благоприятного впечатления от ознакомления с ней. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных методов исследований.

Автореферат и опубликованные работы исчерпывающе отражают содержание диссертации.

Представленная диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней и является научно-квалификационной работой, содержащей решение задачи разработки новых

методов синтеза фторированных арилфосфанов и полифторированных фосфорорганических соединений, на основе структуры бензо- и нафтохинонов, имеющей существенное значение для развития химии хинонов, фторированных органических и фосфорорганических соединений. На основании вышеизложенного считаю, что автор диссертации Живетьева Светлана Ивановна достойна присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник Лаборатории каталитических процессов синтеза элементоорганических соединений Института катализа СО РАН, к.х.н.



Приходько Сергей Александрович

«23» сентября 2015 г.

Подпись Приходько С.А. удостоверяю:

Ученый секретарь ИК СО РАН, д.х.н.



Козлов Д.В.

ФГБУН Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук (Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, ИК СО РАН), пр. академика Лаврентьева 5, Новосибирск, Россия, 630090, тел.: +7(383)330-82-69, факс: +7(383)330-80-56, эл. почта: spri@catalysis.ru