

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Селиховой Натальи Юрьевны на тему: «Синтез и исследование некоторых свойств полифторированных 1,2-диаминоаренов и хиноксалинов» по специальности 02.00.03 – органическая химия на соискание ученой степени кандидата химических наук.

Диссертационное исследование посвящено проблематике, **актуальной** для органической химии в целом и для тонкого органического синтеза в частности. Диссертация изложена на 139 страницах, построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, основной главы обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (186 источников) и двух приложений. Работа содержит 19 рисунков и 15 таблиц.

Во введении кратко сформулированы актуальность, цели исследования, научная новизна, практическая значимость работы, сведения о личном вкладе автора. Выделены положения, выносимые на защиту, а также подтверждение достоверности результатов. Кроме того, приведена структура работы и дана информация об апробации работы и публикациях по теме диссертации.

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор, в котором подробно рассмотрены известные методы конструирования хиноксалиновой системы, такие, как конденсация 1,2-диаминоаренов с 1,2-дикарбонильными соединениями, синтез хиноксалинов на основе производных анилина, а также получение хиноксалинов исходя из гетероциклических систем без пиразинового фрагмента.

Отдельно диссертант рассматривает существующие методы синтеза полифторированных производных хиноксалина.

На основании рассмотренных литературных данных Селихова Н.Ю. делает вывод о том, что для получения полифторпроизводных хиноксалина наиболее применимы два способа: из полихлорзамещенных

хиноксалинов путем замещения атомов хлора, а также использование в качестве субстрата фторзамещенных производных бензола.

Поэтому расширение препаративных возможностей метода конденсации 1,2-диона и ароматического 1,2-диамина, в результате чего становится возможным синтез новых полифторированных производных хиноксалина из различных замещенных 1,2-диаминоаренов, представляет собой **актуальную** задачу.

Далее в литературном обзоре диссертант рассматривает реакционную способность полифторированных хиноксалинов, реакции нуклеофильного замещения фтора, а также биологическую активность хиноксалинов. Обзор включает широкий ряд литературных источников за период с 1884 по 2016 год.

Во второй главе, которая является основной в диссертации, представлены результаты экспериментальных исследований Селиховой Н.Ю., которая сначала описывает синтез новых полифторированных 1,2-фенилендиаминов, хиноксалинов, а затем и нуклеофильное замещение атомов фтора на метокси- и диметиламиногруппы.

Строение всех впервые полученных соединений диссертант строго доказывает с помощью ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

В результате Селихова Н.Ю. провела большой объем трудоемких экспериментальных исследований, позволивших для синтезированных веществ изучить электрохимические свойства, а затем и биологическую активность впервые полученных соединений, которые были испытаны на цитотоксичность, причем некоторые производные продемонстрировали противоопухолевую активность.

Далее **в третьей главе** подробно описана приборная база, с помощью которой проводили идентификацию соединений. Это приборы для записи ЯМР¹H, ¹³C, ¹⁹F спектров, масс-спектрометр, дифрактометр,

спектрофотометр и другие. Приведены характеристики и методы очистки использованных веществ, методики синтеза промежуточных и конечных соединений, полные данные по микроанализу, спектрам и рентгенографии в кристаллах и порошке, а также условия изучения биологической активности соединений.

Завершают работу **Выводы** и список литературы.

Научная новизна выполненной работы заключается в следующем:

- впервые синтезирован целый ряд ранее неизвестных полифторированных 1,2-диаминоаренов, хиноксалинов и их производных, полностью замещенных по арильному и незамещенных по гетероциклическому фрагменту;
- впервые найдены условия для моно-, ди- и тризамещения атомов фтора в полифторзамещенном хиноксалине на метоксигруппы;
- впервые найдены условия для моно-, ди- и тризамещения атомов фтора в полифторзамещенном хиноксалине на диметиламиногруппы;

Практическая значимость диссертационной работы усматривается в следующем:

- Методы синтеза полифторированных хиноксалинов, полностью замещенных по арильному и незамещенных по гетероциклическому фрагменту, разработанные автором диссертации, делают эти перспективные соединения доступными для широкого круга исследователей.
- Изучение биологической активности синтезированных полифторированных производных хиноксалина выявило соединения, перспективные в плане изучения их противоопухолевой активности, что указывает на необходимость дальнейших практических исследований.

Основные положения диссертации достаточно полно опубликованы в 12 печатных работах, 3 из которых изданы в журналах, рекомендованных ВАК РФ, входящих в базы цитирования Web of Science и Scopus. Результаты докладывались и обсуждались на конференциях различного уровня, в том числе всероссийских и международных.

Содержание автореферата вполне адекватно отражает все основные положения диссертации.

Работа выполнена с применением самых современных методов идентификации органических соединений, таких, как УФ, ЯМР¹H, ЯМР¹³C, ЯМР¹⁹F спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА, порошковая рентгенография. Исследования проведены с использованием сертифицированных приборов, поэтому результаты **достоверны** и не вызывают сомнений; научные положения и выводы **обоснованы** и не противоречат теоретическим основам органической химии.

Тем не менее, следует сделать некоторые замечания.

1. Данные элементного анализа синтезированных соединений, приведенные в таблице 4 на с. 57, в таблице 7 на с.61, так же как и результаты элементного анализа в таблице 11, с. 66 и в таблице 17, с. 77 было бы уместно перенести в экспериментальную часть из главы 2 «Обсуждение результатов», где они, в отличие от таблиц со спектральными данными, фактически не обсуждаются.

2. На с. 84-87 в таблице 21 Селихова Н.Ю. приводит результаты прогнозирования биологической активности с использованием программы PASS. Получены интересные результаты, но, конечно, следовало все данные колонки «прогнозируемая активность» перевести с английского языка на русский.

3. В своей работе диссертант изучает ароматическое нуклеофильное замещение атомов фтора, используя в качестве нуклеофильного реагента метоксид натрия. Не приведено обоснования, почему реакция не изучалась

с пропоксидом, бутоксидом натрия и т.д., т.к. введение более длинных алкильных групп могло повлиять на растворимость получаемых замещенных полифторхиноксалинов.

4. Соединение **77с** на с. 97 диссертации и на с. 20 автореферата названо неправильно, его следовало назвать 1,2-диамино-3,5-дифтор-4,6-дихлорбензол. Ошибка присутствует и в названии соединения **81i** на странице 74.

5. Хотя в целом работа написана грамотно, хорошим литературным языком, в ней встречается ряд опечаток. Так, на с.5 автореферата написано: ...участие в **поставке** задач исследования; в списке литературы Эльдерфилд назван **Эрдельфилдом**; имеются и другие опечатки.

Высказанные замечания не принципиальны и не умаляют общего положительного впечатления от работы.

Оценивая совокупность полученных соискателем результатов, следует классифицировать диссертацию Селиховой Натальи Юрьевны как законченную научно-квалификационную работу, в которой автором в рамках исследования решена задача синтеза и изучения свойств ароматических фторсодержащих соединений, что имеет существенное значение для развития синтетической органической химии. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 - органическая химия в части основных задач: «направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами», «установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений» и в области исследований: «1. Выделение и очистка новых соединений», «3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и «8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ».

По актуальности рассматриваемых вопросов, научной и практической ценности полученных результатов, их новизне и достоверности рецензируемая работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям. Ее автор, Селихова Наталья Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

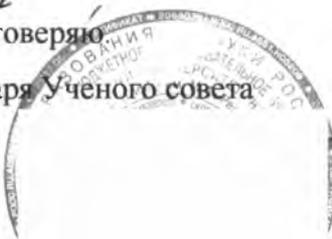
Официальный оппонент,

доктор химических наук (02.00.03 органическая химия), профессор, профессор кафедры органической химии и технологии органических веществ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева»,
660049, Красноярск, пр. Мира, 82, СибГУ
e-mail: tovbis@bk.ru тел. 8(391)227-45-22

Товбис Михаил Семенович

Подпись Товбиса М.С. удостоверяю
Заместитель ученого секретаря Ученого совета
СибГУ им. М.Ф. Решетнева



А.И. Криворотова