

ОТЗЫВ

на работу Фоминых Ольги Игоревны

«Изучение реакций 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Хиноны принадлежат к важному и уникальному классу органических соединений. Действительно, они находят широкое применение в качестве фотоматериалов, красителей (например, ализарин - 1,2-диоксиантрахинон), а некоторые производные пара-хинонов (убихиноны - жирорастворимые коферменты) участвуют в процессах биологического окисления в организме. В последние годы производные нафтохинонов привлекают внимание химиков и биологов, прежде всего, как потенциальные лекарственные средства. Однако природные препараты часто дорогостоящая продукция, ввиду малого содержания целевого соединения в сырье, поэтому нередко синтетические препараты как аналоги модифицированных природных метаболитов дешевле, а иногда и более эффективны. Исходя из выше сказанного, трансформация 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов, на которую направлено исследование Ольги Игоревны, является **актуальным**.

Автором диссертации четко сформулирована **цель работы** – исследование взаимодействий 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом, изучение химических свойств и биологической активности получаемых продуктов.

Для достижения намеченной цели вполне аргументированно были поставлены следующие задачи:

- 1) Изучение реакций 1,4-нафтохинона и 5-гидрокси-1,4-нафтохинона с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в различных условиях, Идентификация образующихся продуктов физико-химическими методами.
- 2) Исследование физико-химических свойств получаемых продуктов.
- 3) Изучение механизмов реакций 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом.
- 4) Выборочная оценка биологической активности некоторых новых продуктов (совместно с Лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток

«Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина»).

Структура диссертации традиционна и содержит 120 страниц машинописного текста, 78 схем, 25 рисунков, 2 таблицы. Диссертационная работа включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы (130 работ). В литературном обзоре (глава 1) приводятся данные о востребованности и значимости природных и синтетических 1,4-нафтохинонов. Проведен критический обзор литературных данных о методах синтеза и практического применения различных производных. В частности, приведены данные о противоопухолевой активности некоторых конденсированных гетероциклов: производных 1,4-нафтохинона, нафтоимидазола, нафтоотриазола и др.

Можно полагать, что такой анализ помог диссертанту более рационально спланировать решение поставленных задач. Обзор содержит достаточное число отечественных публикаций, имеются ссылки и на зарубежные статьи.

В главе 2 представлены плодотворные результаты при изучении влияния внешних условий на направление реакции 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином. Было обнаружено, что при нагревании 2-R-амино-1,4-нафтохинонов **93 а-ж** в уксусной кислоте (50-60°C) с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом образуются конденсированные гетероциклы - 5-R-индено[1,2-*b*]индол-(11*bH*)трионы (**94 а-ж**), с выходами от средних до высоких (68-95%, глава 2.1.2. схема 59). В то же время, нагревание 2-R-амино-1,4-нафтохинонов до 140-150°C в ДМСО с метансульфокислотой приводит к формированию не только пиррольного, но и пиранонового скелета - изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионам (**108 б-д**), причем с высокими выходами (76-85%).

Самостоятельное значение имеет исследование химических свойств 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов (раздел 2.3.). Ольгой Игоревной показано, что взаимодействие изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов (**108**) с первичными и вторичными аминами приводит к 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидам (**111**) (схема 75)., причем реакция проходит в мягких условиях (30 мин., 40-45°C) и с высоким выходом (85-91%).

Строение образующихся продуктов реакций – 1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-дионов и изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов надежно подтверждено физико-химическими методами, а также их химическими превращениями. Предложены механизмы изучаемых реакций.

Таким образом, серия найденных реакций между 1,4-нафтохиноном и 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином отражает **научную новизну работы**, которую существенно дополняет интересная находка - синтез 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов (**111**) путем реакции 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов (**93**), с нингидрином и аминами в режиме *one pot*.

Логическим завершением работы является изучение антипролиферативной активности двух классов соединений - производных бензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(11*bH*)трионов и бензо[*f*]индол-2-ил)-бензамидов (раздел **2.4**).

Следует отметить плодотворное сотрудничество с Лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина Минздрава России в изучении антипролиферативной активности новых соединений на линиях опухолевых клеток человека HCT116 (аденокарцинома толстой кишки) и K562 (хронический миелоидный лейкоз), а также на неопухолевых фибробластах (линия ПФЧ).

Было найдено, что 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды и их ацетилпроизводные обладают высокой антипролиферативной активностью.

Эта часть работы Фоминых О.И., наряду с разработкой методов синтеза 1,4-нафтохинонов, аннелированных с гетероциклами, отражает ее **практическую значимость**.

Важной особенностью работы Ольги Игоревны является тщательное доказательство строения новых соединений. Для этой цели привлечены современные физико-химические методы, включая двумерные спектры ЯМР и РСА. Анализ полученных результатов аргументирован и информативен, поэтому **достоверность выводов не вызывает сомнений**.

Результаты исследования автора полностью отражены в публикациях 4 статьи), а также прошли апробацию на конференциях различного уровня.

При прочтении диссертации и автореферата возник ряд замечаний и вопросов.

В автореферате на стр.16 (после схемы 7) вместо «изученая» следует писать изученная.

Вероятно, было бы информативно привести пояснения в списке принятых сокращений обозначения: NOESY, HSQC, HMBC, тем более, что более простые сокращения указаны, например, EtOH, ТГФ и др.

На стр. 53 на схеме 60 отсутствуют значения R, как для исходных **93** так и для изомерных продуктов **94** и **97**.

Автор пишет (стр. 65): «Установлено, что изохроменовый цикл в 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионах является наиболее чувствительным к действию нуклеофилов». На примере соединения **108** в показано, что под действием водного раствора гидроксида натрия происходит его превращение в соответствующую (индол-2-ил)бензойную кислоту (**109**). (стр. 66, схема 74).т. Возникает вопрос, а какой еще фрагмент в этой молекуле может подвергаться действию щелочей? Щелочной гидролиз циклического сложного эфира – вполне ожидаемая реакция. Кроме того, ни в схеме, ни в тексте не указано, что для превращения в кислоту необходимо присутствие кислоты.

На стр. 66-67 описано взаимодействие 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов (**108**) с первичными аминами Не наблюдалось ли образование циклических амидов (пиридонов) в этой реакции?

Разумеется, найденные опечатки не влияют на общее хорошее впечатление о тщательно оформленной работе.

Автореферат написан хорошим химическим и литературным языком.

Результаты работы Фоминых О.И. могут быть использованы учеными МГУ, Иркутского Института химии СО РАН, Института химической кинетики и горения СО РАН, НИОХ СО РАН.

На основании выше изложенного можно сделать заключение, что

диссертация Фоминых Ольги Игоревны «Изучение реакций 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержатся решения фундаментальных и прикладных задач химии 1,4-нафтохинона, которая имеют значение для развития этой области химии, а также смежных с ней гетероциклической и медицинской химии. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, а ее автор Фоминых Ольга Игоревна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук.

подпись _____ дата 5 апреля 2020

Подпись Василевского С.Ф. удостоверяю