

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке ФГАОУ ВО

«Национальный исследовательский

Томский политехнический

университет»

доктор химических наук, профессор

М.С.Юсубов



«16» 06 2020 г

О Т З Ы В

ведущей организации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет (ФГАОУ ВО НИ ТПУ) на диссертацию **Фоминых Ольги Игоревны** «Реакции 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.

Актуальность исследования. Диссертационная работа Фоминых Ольги Игоревны посвящена изучению реакций 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином). Тема диссертации актуальна, поскольку 1,4-нафтохиноны служат структурным фрагментом множества, как уже известных, так и перспективных биологически активных веществ и других полезных соединений. Особый интерес привлекают производные нафтохинонов, конденсированные с различными гетероциклическими фрагментами (имидазолы, пиразолы, триазолы, пирролы, триазол-N-оксиды и др.). В последние годы получены гетероциклические производные 1,4- и 1,2-нафтохинонов, проявляющие высокую противоопухолевую активность.

Принципиально важных прорывов в получение полезных производных 1,4-нафтохинонов нужно ожидать с появлением новых методов химических

трансформаций последних, на решение этой задачи и направлено исследование О.И.Фоминых. Автор выбрал для этих целей исследование ранее неизвестных реакций 1,4-нафтохинонов (1,4-нафтохинон и 5-гидрокси-1,4-нафтохинон), а также 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином.

На основании сказанного, работа, выполненная Фоминых Ольгой Игоревной в области поиска новых путей синтеза конденсированных гетероциклических азотсодержащих производных 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов, является весьма актуальной.

Объем и структура работы. Диссертация Фоминых Ольги Игоревны написана в традиционном стиле: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста. Общий список литературы включает 130 цитируемых источников.

Во введении обоснована актуальность темы, определены цели и задачи исследования, охарактеризована потенциальная практическая значимость работы.

В первой главе «Литературный обзор» приводятся данные о значимости природных и синтетических нафтохинонов. Рассмотрены классические способы получения 2,2-дигидрокси-1,3-индандиона и некоторые их химические свойства (реакции с енаминами и их предшественниками, с аминокислотами). Рассмотрены данные о синтезе и противоопухолевой активности таких производных 1,4-нафтохинона как нафтоимидазолы, нафтоотриазолы, нафтоотриазол-N-оксиды и продукты их оксимирования. Подробно рассмотрены синтетические подходы к производным 1,4-нафтохинона, конденсированным по положениям 2, 3 с функционализированным пиррольным циклом. Большое внимание уделено получению пирролонафтохинонов и 2-алкинил-3-R-амино-1,4-нафтохинонов, получаемых, в свою очередь, реакциями кросс-сочетания. Также рассмотрены новые способы получения пирролохинонов, не включающих

реакцию кросс-сочетания. Представлены также данные о противоопухолевой активности гетероциклических производных нафтохинонов.

Научная новизна и практическая значимость.

В найденной реакции между 1,4-нафтохинонами 5-гидрокси-1,4-нафтохиноном с нингидрином установлено, что эта реакция протекает как при кипячении в уксусной кислоте с 2-пропанолом, так и в неполярных растворителях (*о*-ксилоле) с образованием 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-индено-2-ил)нафталин-1,4-дионов. Для данной реакции предложен механизм ее протекания. Структура полученных соединений подтверждена методами УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии, двумерной гетероядерной спектроскопии, а также масс-спектрометрии.

Автором установлено, что 2-*R*-амино-1,4-нафтохиноны реагируют с нингидрином как в ледяной уксусной кислоте при 50-60 °С, так и в более жестких условиях (ДМСО, CH₃SO₃H, 140-150°C). В первом случае, реакция приводит к 5-*R*-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионам, в другом случае к 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионам. Механизмы представленных превращений изучались спектрофотометрическим методом. Установлено, что переход 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов в 5-*R*-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионы является кислотно-катализируемым, а превращение 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов в 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы можно рассматривать как пример домино-реакций.

Структуры полученных соединений подтверждены физико-химическими методами анализа (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии, двумерной гетероядерной спектроскопии, масс-спектрометрии, РСА).

Автором впервые показано, что реакции 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов с первичными и вторичными аминами, приводят к расщеплению изохроменового цикла и образованию 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов.

Найден удобный способ, позволяющий превращать 2-R-амино-1,4-нафтохиноны в 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды в одном сосуде (one pot reaction).

Установлено, что полученные производные обладают высокой антипролиферативной активностью, причем соединения, включающие бензиламиногруппу в амидном фрагменте, наиболее эффективны.

Таким образом, диссертационная работа Фоминых О.И., в ходе выполнения которой обнаружены и исследованы новые превращения 1,4-нафтохинонов, получены новые группы гетероциклических хиноидных соединений, включая соединения, обладающие выраженной биологической активностью, вносит вклад в развитие синтетической химии хинонов и их гетероциклических производных.

Достоверность приведенных в диссертации экспериментальных данных подтверждена современными физико-химическими методами (УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА) и не вызывает сомнений.

Замечания. По работе можно высказать следующие замечания и пожелания:

1. Разработанный в диссертации однореакторный способ превращения 2-R-амино-1,4-нафтохинонов в 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды очень интересен и важен, но общий характер данного превращения и его синтетический потенциал следовало бы подтвердить на большем количестве примеров.

2. Найденный вариант превращения 5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионов в 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы в твердой фазе является достаточно интересным, однако возможные причины твердофазного эффекта не приведены.

3. В разделе 2.2 показано превращение 2-R-амино-1,4-нафтохинонов в реакции с нингидрином в изохроменоиндолы **96 б-д** в ДМСО в присутствии метансульфокислоты. Результат интересный, но остается неясной

возможность осуществления этого полезного превращения под влиянием более доступных протонных кислот или кислот Льюиса.

Заключение. Указанные замечания не ставят под сомнение достоверность полученных результатов, не снижают научной и практической значимости диссертационной работы. Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что Фоминых О.И. выполнено оригинальное научное исследование в области синтеза гетероциклических производных хинонсодержащих конденсированных систем. Полученные результаты нетривиальны для органической химии, не являются детализацией и уточнением уже известных реакций. Работа представляет интерес как для химиков-синтетиков и исследователей, занимающихся вопросами теоретической органической химии, так и для специалистов, занимающихся поиском биологически активных соединений. Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, могут быть использованы в таких учреждениях как Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Институт физиологически активных веществ РАН, Национальный исследовательский университет ИТМО, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России и других научных учреждениях, занимающихся синтезом и изучением хиноидных соединений, особенностей их строения, а также определением их биологической активности.

Автореферат и публикации соответствуют содержанию диссертации. Список печатных работ по теме диссертации насчитывает 13 публикаций, включая 4 статьи, опубликованных в ведущих российских и зарубежных журналах,

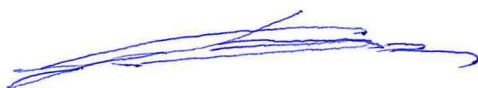
входящих в перечень ВАК. Работа прошла апробацию на научных конференциях различного уровня.

Таким образом, диссертационная работа Фоминых О.И. представляет собой законченное исследование и отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Она является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для органической химии - разработка методов синтеза новых групп конденсированных гетероциклических хиноидных соединений на основе доступных 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия.

Отзыв рассмотрен и утвержден на научном семинаре Научно-образовательного центра им. Н.М.Кижнера ФГАОУ ВО НИ ТПУ «11» июня 2020 г. (протокол № 2) в дистанционном формате. Отзыв составлен д.х.н., профессором В.Д. Филимоновым.

Председатель семинара

Доктор химических наук, профессор НОЦ им. Н.М.Кижнера ФГАОУ ВО
НИ ТПУ



В.Д.Филимонов

Филимонов Виктор Дмитриевич
634050 г.Томск, пр.Ленина, 30
тел. (3822) 56-38-61,
e-mail: filimonov@tpu.ru