

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Халявиной Юлии Геннадьевны

«Синтез конденсированных производных азолов и азинов на основе 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Актуальность избранной темы. Производные 1,4-нафтохинона - уникальный класс органических соединений с широким спектром практически полезных свойств. Уже многие годы они используются как красители, пигменты, консерванты пищевых продуктов, компоненты фоторезистных композиций и косметических составов, реагенты для органического синтеза, лекарственные препараты различного назначения. Особого внимания заслуживают природные 1,4-нафтохиноны растительного и животного происхождения, среди которых обнаружена масса биологически активных веществ. Это витамины и соединения с противоопухолевой, антибактериальной, противовирусной, противовоспалительной и прочими видами биологической активности. Очень важны производные 1,4-нафтохинона и с синтетической точки зрения. Они являются ценными строительными блоками в дизайне сложных органических молекул. Высокая реакционная способность 1,4-нафтохинонов в разнообразных реакциях присоединения, замещения и гетероциклизации в сочетании с возможностью получения новых веществ с прогнозируемыми свойствами способствует бурному развитию химии 1,4-нафтохинона. Одной из ее наиболее интересных и востребованных областей всегда являлся синтез конденсированных полициклических систем, содержащих азотистые гетероциклы. Первоначально интерес к ним был обусловлен исключительно как к красителям. Однако, последующее обнаружение биологической и, в частности, цитотоксической активности у ряда азотистых полициклических систем с остовом 1,4-нафтохинона, а также открытие природного противоракового нафтохинонового антибиотика Гигроцина А заставило ученых всего мира по-новому оценить эту группу соединений. Диссертационное исследование Халявиной Юлии Геннадьевны напрямую связано с проблемой синтеза веществ такого строения и нацелено на развитие и поиск новых путей гетероциклизации функционально замещенных 1,4-нафтохинонов с целью получения на их основе потенциально биологически активных полициклических конденсированных систем, содержащих 5-ти и 6-членные азотистые гетероциклы. В этой связи, нет никакого сомнения, что тема представленной Халявиной Юлией Геннадьевной работы является актуальной.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа написана в соответствии с общепринятыми правилами оформления кандидатских диссертаций по органической химии. Она состоит из оглавления, введения, литературного обзора, главы обсуждения результатов исследования, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Кроме того, она дополнена списком сокращений названий органических растворителей, реагентов и органических функциональных заместителей, а также списком благодарностей, перечнем публикаций автора по теме диссертации и приложением с результатами изучения биологической активности отдельных синтезированных в работе соединений. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, содержит 90 схем, 11 рисунков и 8 таблиц. Список литературы представлен 202 источниками, включая опубликованные работы автора по теме диссертации.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, сформулирована ее цель, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы. Приведена информация об апробации работы на различных химических конференциях и данные о количестве опубликованных материалов по теме исследования.

Литературный обзор посвящен методам синтеза ряда конденсированных полициклических систем на основе 1,4-нафтохинона, содержащих в молекуле 5-членные азольные или 6-членные азиновые гетероциклы, развитие и поиск путей получения которых и их производных является темой диссертационной работы. Обзор состоит из пяти самостоятельных разделов, в нем подробно рассмотрены методы синтеза, а также свойства

следующих гетероциклических систем: нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов, нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов, бензо[*b*]феназин-6,11-дионов, бензо[*a*]феноксазин-3-онов и нафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4,5-дионов. Он включает 107 зарубежных и отечественных литературных источников, содержит 47 химических схем и изложен на 29 страницах машинописного текста.

Глава "Обсуждение результатов" построена из 6 самостоятельных разделов. Ее содержание посвящено разработке и развитию методов синтеза конденсированных азолов и азинов путем гетероциклизации 2-алкиламино- и 2-ариламино-1,4-нафтохинонов, функционализации этих систем и исследованию их свойств.

В разделе 2.1. данной главы отражены результаты изучения реакции 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью в уксусной кислоте, следствием которого является открытие их гетероциклизации в 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы.

Раздел 2.2. посвящен исследованию взаимодействия 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте, результатом которого является открытие их гетероциклизации в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимы, которые при более длительном пребывании в условиях реакции превращаются в 4-нитро-5-гидрокси-2-алкилнафто[2,1-*d*][1,3]оксазолы.

В разделе 2.3. представлены результаты изучения реакции 2-ариламино-1,4-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте и открытие их гетероциклизации в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды, а также продемонстрирована возможность функционализации этих соединений по конденсированному с азиновым циклом арильному кольцу.

В разделе 2.4. оценена перспектива расширения границ применения традиционного метода синтеза бензо[*b*]феназин-6,11-дионов гетероциклизацией 2-ариламино-3-галогенил-1,4-нафтохинонов под действием азидов натрия в диметилформамиде за счет вовлечения в эту реакцию хинонов другого строения и функционализации этих систем по арильному и хинонному кольцам. Здесь же описаны результаты изучения реакции бензо[*b*]феназин-6,11-диона с азидом натрия в серной кислоте, приводящей к трансформации 6-членного хинонного цикла в 7 и 8-членный азотистый гетероцикл и дизайну ранее неизвестных конденсированных систем - 7*H*-хиноксалино[2,3-*c*][1]бензазепин-6,12-диона и 7,12-дигидрохиноксалино[2,3-*c*][1,6]бензодиазопин-6,13-диона, соответственно.

Раздел 2.5. посвящен изучению ацилирования 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов уксусным ангидридом и бензоилхлоридом в пиридине с целью поиска потенциальных предшественников феназинов и их производных заданного строения.

В разделе 2.6. продемонстрирована возможность функционализации 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолов и их 2-оксидов под действием гидрохлорида гидроксиламина в 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксимы и их 2-оксиды, соответственно. Показана возможность модификации последних по гидроксильной группе путем их взаимодействия с ангидридами карбоновых кислот в пиридине.

Кроме того, изучено взаимодействие 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида с 5-пропаргиллоксиметил-2'-дезоксинуридином в присутствии солей меди (I) с целью получения модифицированных биологически активных нуклеозидов.

Представлены результаты исследования цитотоксических свойств 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов, их оксимов, ацилоксимов, а также продукта конъюгации 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида с 5-пропаргиллоксиметил-2'-дезоксинуридином. Установлено, что эти продукты обладают выраженной цитотоксической активностью и вызывают гибель опухолевых клеток.

Глава "Обсуждение результатов" изложена на 48 страницах машинописного текста, содержит 8 таблиц, 43 схемы и 11 рисунков.

В экспериментальной части диссертации приводятся методики синтеза новых соединений и некоторых полупродуктов и физико-химические доказательства их строения. Она написана на 28 страницах машинописного текста.

Выводы диссертации емко отражают основные результаты проделанной работы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Халявиной Юлии Геннадьевны, не вызывает сомнения и подтверждается масштабностью проделанной автором работы и ее важными практическими результатами. Автору удалось не только развить и разработать новые методы гетероциклизации 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов в конденсированные производные азолов и азинов, осуществить функционализацию некоторых соединений этого ряда, но и обнаружить среди синтезированных продуктов вещества с выраженной цитотоксической активностью. В ходе исследования было получено большое количество экспериментальных данных, осуществлена их всесторонняя интерпретация и сопоставление с имеющимися литературными источниками, а в работе использованы современные синтетические, физико-химические и расчетные химические методы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность результатов диссертации обеспечена использованием в ходе ее выполнения современных подходов и методов органического синтеза, современных физико-химических методов и методов определения биологической активности веществ. Для доказательства строения вновь полученных органических соединений автором использованы ЯМР¹H- и ЯМР¹³C-спектроскопия, включая двумерную спектроскопию NOESY, электронно-ионизационная и лазерная масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК-Фурье спектроскопия и спектроскопия электронного поглощения, а также данные рентгеноструктурного и элементного анализа. Достоверность биологической активности ряда полученных веществ подтверждается официальным актом испытания цитотоксичности соединений в Российском онкологическом научном центре им Н.Н. Блохина.

Оценивая новизну исследования следует отметить его следующие основные результаты:

-Впервые установлено, что 2-бензиламино-1,4-нафтохиноны при обработке нитрующей смесью в уксусной кислоте подвергаются гетероциклизации в 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы. Автором работы предложен гипотетический катион-радикальный механизм реакции, объясняющий превращение субстратов в конечные продукты.

-Впервые обнаружено, что 2-ариламино-1,4-нафтохиноны под действием нитрозилсерной кислоты в уксусной кислоте претерпевают гетероциклизацию в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды, а 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны в этих условиях циклизуются в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксиды. Выдвинуты гипотетические катион-радикальные механизмы данных реакций.

-Впервые осуществлен синтез 7*H*-хиноксалино[2,3-*c*][1]бензазепин-6,12-дионовой и 7,12-дигидрохиноксалино[2,3-*c*][1,6]бензодиазоцин-6,13-дионовой системы взаимодействием бензо[*b*]феназин-6,11-диона с азидом натрия в серной кислоте.

-Впервые изучена реакция ацилирования 2-ариламино-5,8-дигидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинонов и найдено, что более активной является гидроксильная группа в положении 8 нафтохинонового ядра.

-Впервые исследовано оксимирование 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов и обнаружено, что оно протекает региоселективно по стерически менее окруженной карбонильной группе в положении 4 гетероциклической системы.

-Впервые синтезирован продукт конъюгации 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида с 5-пропаргиллоксиметил-2'-дезоксинуридином. Найдено, что этот конъюгат, 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксиды и продукты их ацилирования по оксимной группе обладают цитотоксической активностью.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Практическая и научная значимость полученных Халявиной Юлией Геннадьевной результатов заключается в том, что ею разработаны препаративно удобные способы получения трех новых групп

полициклических конденсированных гетероциклических соединений: 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов, 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимов и бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксидов на основе доступных 2-алкиламино- и 2-ариламино-1,4-нафтохинонов. Разработаны простые и удобные способы функционализации 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов по карбонильной группе или посредством конъюгации с нуклеозидными основаниями. Полученные функциональные производные проявляют выраженную цитотоксическую активность.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Разработанные Халявиной Юлией Геннадьевной новые методы гетероциклизации 2-алкиламино- и 2-ариламино-1,4-нафтохинонов имеют большую перспективу для синтеза широко круга новых производных конденсированных полициклических азолов и азинов и поиска среди них биологически активных веществ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности. Диссертационная работа Халявиной Юлии Геннадьевны является достойным продолжением и развитием работ в области химии хинонов, проводимых на протяжении многих лет под руководством профессора Горностаева Леонида Михайловича на кафедре химии в ФГБОУ ВПО Красноярском государственном педагогическом университете им. В.П. Астафьева. Это высококвалифицированное, цельное и завершенное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне, объем которого соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по органической химии. Оно вносит заметный вклад в химию гетероциклических производных хинонов. Автором синтезировано большое количество новых соединений с хорошими и высокими выходами. Очень важно отметить, что объектами исследования были производные 1,4-нафтохинона, как известно, отличающиеся высокой химической лабильностью, работа с которыми требует больших усилий и терпения. По теме диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах, 1 патент Российской Федерации, а также материалы 5 докладов и тезисы 5 докладов. Опубликованные материалы раскрывают и передают содержание диссертации. Автореферат в целом отражает суть и выводы проделанной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Диссертация написана в классическом стиле, ее содержание изложено ясно. В ней присутствует грамотный и благозвучный русский язык. Следует отметить полноту и аналитический характер литературного обзора, который не носит компилятивный характер. При подаче материала использована сквозная нумерация соединений, правильность названий которых с номенклатурной точки зрения не вызывает сомнений. Работа выполнена и оформлена хорошо, содержит незначительное количество орфографических и графических погрешностей, а уровень обсуждения и качество полученных результатов не оставляют возможности для выявления каких-либо серьезных недостатков. Все это свидетельствует о высокой научной квалификации Халявиной Юлии Геннадьевны. Вместе с тем считаю целесообразным высказать следующие небольшие замечания:

1. Диссертационная работа, на мой взгляд, могла выглядеть более качественно, если бы литературный обзор и глава "Обсуждение результатов" имели названия.
2. Автором впервые получены 7*H*-хиноксалино[2,3-*c*][1]бензазепин-6,12-дион и 7,12-дигидрохиноксалино[2,3-*c*][1,6]бензодиазопин-6,13-дион - труднодоступные азиновые гетероциклические системы. Вместе с тем, в выводах диссертации и автореферата и их разделах, где отражается научная новизна работы, это важное достижение не отмечено.
3. В разделе 2.5. главы "Обсуждение результатов" говорится о перспективе ацильных производных 5,8-дигидрокси-2-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов в синтезе гетероциклических систем на их основе, однако, в пределах этого раздела не поясняется на каких химических превращениях основывается эта перспектива.
4. Из экспериментальной части следует, что для регистрации масс-спектров большинства соединений использован масс-спектрометр высокого разрешения "Finnigan MAT 8200".

Однако, в методиках синтеза приводится лишь простое перечисление сигналов молекулярных ионов и осколков, а высокоточные вычисленные и экспериментально найденные значения m/z для молекулярных ионов почему-то не даются.

5. Автореферат диссертации, на мой взгляд, перегружен таблицами и рисунками и его содержание могло ограничиться только текстом и химическими схемами.

Разумеется, эти замечания ни в коей мере не снижают ценности и значимости выполненной работы и благоприятного впечатления о ней.

Заключение

Таким образом, диссертация Халявиной Юлии Геннадьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи – разработка новых методов синтеза конденсированных производных азолов и азинов на основе 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов, имеющей существенное значение для органической химии, что соответствует требованиям “Положения о порядке присуждения ученых степеней” (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, пункты 9-14), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент,
научный сотрудник,
кандидат химических наук
Лаборатории механизмов реакций
ФГБУН “Института химической
кинетики и горения им. В.В. Воеводского
Сибирского отделения
Российской академии наук”



Барабанов Игорь Иванович

e-mail: barabanov@kinetics.nsc.ru
рабочий телефон: +7(383) 333-13-78

11 февраля 2016 г

Ученый секретарь ФГБУН “Института химической
кинетики и горения им. В.В. Воеводского
Сибирского отделения
Российской академии наук”,
доктор физико - математических наук



Какуткина Наталья Александровна

ФГБУН “Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук”, г. Новосибирск, 630090, ул. Институтская, д. 3.