

УТВЕРЖДАЮ:

И. о. ректора федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования Красноярского
государственного педагогического
университета им. В.П. Астафьева

Галкина Елена Александровна



«22» сентября 2015 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

научного семинара кафедры химии

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева (КГПУ им. В.П. Астафьева)

Диссертация «Синтез конденсированных производных азолов и азинов на основе 2-R-амино-1,4-нафтохинонов» выполнена Халявиной Юлией Геннадьевной на кафедре химии КГПУ им. В.П. Астафьева.

В период подготовки диссертации Халявина Ю. Г. с 1 октября 2009 г. по 1 октября 2012 г. обучалась в очной аспирантуре КГПУ им. В.П. Астафьева, с 1 сентября 2010 г. работала ассистентом кафедры химии КГПУ им. В.П. Астафьева, с 1 сентября 2012 г. – старшим преподавателем кафедры химии КГПУ им. В.П. Астафьева.

В 2009 г. Халявина Ю. Г. окончила КГПУ им. В.П. Астафьева по специальности учитель химии и биологии по специальности «Химия» с дополнительной специальностью «Биология».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 10 июня 2014 г. федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования Красноярским государственным педагогическим университетом им. В.П. Астафьева.

Научный руководитель – Горностаев Леонид Михайлович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева.

В ходе обсуждения работы были заданы следующие вопросы, на которые докладчик дал исчерпывающие ответы:

1. Чем обусловлен выбор направления Вашего исследования?
2. Какова роль уксусной кислоты в реакциях гетероциклизаций под действием нитрозилсерной кислоты?
3. Какие свидетельства имеются в пользу катион-радикального механизма реакции гетероциклизаций 2-амино-1,4-нафтохинонов под действием нитрующей смеси и нитрозилсерной кислоты?
4. Почему отсутствуют сигналы гидроксильных групп в ИК-спектрах 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов? Как это согласуется с данными ЯМР¹H-спектров этих соединений?
5. Какой окислитель использовался на стадии получения 4-нитропроизводных из 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимов?
6. Были ли выделены промежуточные продукты (фтор- и азидпроизводные) при получении 2-аминобензо[*b*]феназин-6,11-диона на основе 2-(4-фторанилино)-3-хлор-1,4-нафтохинона?
7. Что служит источником водорода для формирования аминогруппы при образовании 2-аминобензо[*b*]феназин-6,11-диона?
8. Почему водородная связь между гидроксильной группой в положении 5 и соседней карбонильной группой в 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонах прочнее, чем водородная связь, создаваемая гидроксильной группой в положении 8?
9. Какими методами были доказаны состав и строение полученных продуктов?

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной работы

Представленная работа выполнена на высоком научном уровне с привлечением передовых подходов и методов, а также с применением современного научного оборудования. Автор диссертации является вполне сложившимся научным сотрудником, способным решать поставленные научные задачи. Научные положения и выводы выполненной Халявиной Юлией Геннадьевной работы не вызывают сомнения.

Актуальность исследования

Природные и синтетические производные 1,4-нафтохинона имеют большое значение в связи с их различными полезными свойствами. Среди

них имеются красители, лекарственные препараты, витамины и т.д. Однако особую роль производные нафтохинона играют в органическом синтезе в связи с возможностью получения на их основе различных гетероциклических производных, обладающих разнообразными ценными свойствами, в том числе, биологической активностью (цитотоксической, фунгицидной, антибактериальной, противораковой и др.). Однако методы получения производных хинонов, конденсированных с азольными или азиновыми гетероциклами, изучены не достаточно глубоко. В связи с этим, поиск путей синтеза конденсированных гетероциклических производных на основе 2-амино-1,4-нафтохинонов является весьма актуальным направлением органического синтеза. Известно, что функционализация многих исследуемых потенциальных лекарств может как повысить, полезную активность, так и понизить токсичность препаратов. Поэтому актуальным является также поиск путей функционализации новых синтезированных веществ.

Личный вклад соискателя

Анализ литературных данных, планирование и проведение экспериментальной части работы, включая разработку методов и химический синтез гетероциклических азольных и азиновых производных 1,4-нафтохинона, исследование их физико-химических характеристик выполнены лично автором. Обсуждение полученных результатов и подготовка материалов для публикаций проводилась совместно с научным руководителем и соавторами.

Достоверность научных положений и выводов

Результаты диссертационной работы Халявиной Ю.Г., научные положения и выводы являются достоверными и обоснованными. Положения и выводы подтверждены современными физико-химическими методами исследования (РСА, ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия).

Научная новизна

- Впервые установлено, что 2-бензиламино-1,4-нафтохиноны при обработке нитрующей смесью в уксусной кислоте превращаются в 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы.
- Впервые установлено, что при обработке нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте 2-ариламино-1,4-нафтохиноны циклизуются в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды, а 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны превращаются в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимы.
- Впервые установлено, что при ацилировании 2-ариламино-5,8-дигидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинонов более активной является гидроксильная группа, находящаяся в положении 8.

- Впервые установлено, что оксимирование 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолов-2-оксидов протекает региоселективно по карбонильной группе, находящейся в положении 4.
- Полученные 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксимы, продукты их ацилирования по оксимной группе, а также продукт конъюгации 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида с 5-пропаргил-оксиметил-2'-деоксиуридином были исследованы на цитотоксичность и оказались активными.

Практическое значение работы

- Предложены удобные способы получения трех новых групп конденсированных гетероциклических хиноидных 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-*R*-амино-1,4-нафтохинонов.
- Разработаны способы функционализации 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов по карбонильной группе или путем конъюгации с нуклеозидными основаниями. Полученные продукты проявляют высокую цитотоксическую активность.

Ценность научных работ

Ценность научных работ соискателя не вызывает сомнения, так как гетероциклические производные на основе 2-амино-1,4-нафтохинонов обладают спектром разнообразных полезных свойств, в том числе различными видами биологической активности. Автором работы предложены новые пути синтеза конденсированных гетероциклических производных на основе 2-амино-1,4-нафтохинонов, отличающиеся доступностью исходных веществ, мягкими условиями проведения и высокими выходами продуктов реакций. Полученные производные 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов обладают выраженной противоопухолевой активностью.

Полнота опубликования результатов

По теме диссертации получен 1 патент Российской Федерации, опубликовано 15 работ, в том числе 5 статей (из них 1 статья в международном журнале), материалы 5 докладов, тезисы 5 докладов. Список важнейших работ:

1. Халявина, Ю. Г. Об ацилировании 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Н. П. Грицан, Ю. В. Гатилов // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49. – № 9. – С. 1323–1327.

2. Халявина, Ю. Г. Синтез 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов реакцией 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с азотной кислотой / Л. М. Горностаев, М. В. Вигант, О. И. Каргина, А. С. Кузнецова, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49. – № 9. – С. 1369–1372.
3. Халявина, Ю. Г. Циклизация 2-ариламино-1,4-нафтохинонов в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Г. А. Сташина, С. И. Фирганг, В. В. Чернышев // Изв. АН. Сер. хим. – 2014. – Т. 63. – №3. – С. 739–743.
4. Khalyavina, Ju. G. Novel fluorescent pyrimidine nucleosides containing 2,1,3-benzoxadiazole and naphtho[1,2,3-*cd*]indole-6(2*H*)-one fragments / S. V. Vasilyeva, A. S. Kuznetsova, Ju. G. Khalyavina, V. A. Glazunova, A. A. Shtil, L. M. Gornostaev, V. N. Silnikov // Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. – 2014. – Vol. 33. – № 9. – P. 615–625.
5. Халявина, Ю. Г. Превращение 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимы под действием нитрозилсерной кислоты / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Ю. В. Гатилов, Г. А. Сташина, С. И. Фирганг // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – № 12. – С. 1832–1838.
6. Пат. № 2545091 РФ. 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксиды и их производные, обладающие цитотоксической активностью. / А. А. Штиль, В. А. Глазунова, Т. И. Лаврикова, Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Заявитель и патентообладатель: ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, КГПУ им. В.П. Астафьева. Заявка № 2014110207/04 от 18.03.2014. Оpubл. 27.03.2015. Бюл. № 9.
7. Халявина, Ю. Г. Синтез и свойства 6,11-бензо[*b*]феназинхинонов / И. А. Еремина, Ю. Г. Халявина, Л. В. Долгушина // Химическая наука и образование Красноярья: материалы IV Региональной научно-практической конференции. Красноярск, КГПУ им. В.П. Астафьева, 13-15 мая 2010. – Красноярск, 2010. – С. 52–54.
8. Халявина, Ю. Г. Особенности ацетилирования 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов / Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Актуальные проблемы органической химии: материалы XIII Молодежной школы-конференции. Новосибирск, 12-19 сентября 2010. – Новосибирск, 2010. – С 174.
9. Халявина, Ю.Г. Изучение реакций некоторых азолов и азинов нафтохинонового ряда, протекающих с участием карбонильной группы / В. А. Ласкина, И. А. Еремина, Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Химическая наука и образование Красноярья: материалы V Региональной научно-практической конференции, посвященной Году химии. Красноярск, КГПУ им. В.П. Астафьева, 12–13 мая 2011. – Красноярск, 2011. – С. 50–54.

10. Халявина, Ю. Г. Синтез бензофеназиндион-*N*-оксидов / Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов II Всероссийской научной конференции (с межд. участием). Москва, РУДН, 23–27 апреля 2012. – Москва, 2012 – С. 172.
11. Халявина, Ю. Г. Реакция 1-метил-4,9-диоксонафто[2,3-*d*]триазол-2-оксида с гироксиламином / А. А. Мыжылай, М. Ю. Биче-оол, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Л. М. Горностаев // Молодежь и наука XXI века: материалы XIV Всероссийской (с международным участием) научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Красноярск, КГПУ им. В.П. Астафьева, 16 мая 2013. – Красноярск, 2013. – Т. 2. – С. 21–22.
12. Халявина, Ю. Г. Реакции 2-ариламино-1,4 нафтохинонов и 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой / Т. А. Лященко, Е. В. Арнольд, Ю. Г. Халявина, И. С. Крюковская, Т. И. Лаврикова, Л. М. Горностаев // ОргХим-2013: тезисы докладов Кластера конференций по органической химии. – Санкт-Петербург, пос. Репино, 17–21 июня 2013. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 297.
13. Халявина, Ю. Г. Синтез функционализированных бензо[*b*]феназин-6,11-дион-12-оксидов / Н. В. Киселёва, Э. С. Лебедева, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова // Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи: тезисы докладов Всероссийской научной конференции, посвященной 80-летию химического факультета ИГУ. Иркутск, ИГУ, 23-26 мая 2013. – Иркутск, 2013. – С. 108–109.
14. Халявина, Ю. Г. Особенности реакций оксимирования 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов и их *N*-оксидов / Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Н. В. Киселёва, В. В. Чернышев, Л. М. Горностаев // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов III Всероссийской научной конференции (с межд. участием) к 55-летию Российского университета дружбы народов. Москва, РУДН, 21–25 апреля 2014. – Москва, 2014. – С. 317.
15. Халявина, Ю. Г. Синтез биологически активных производных 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов и их *N*-оксидов / Ю. В. Киселева, Н. В. Киселева, Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Химическая наука и образование Красноярья: материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции. Красноярск, КГПУ им. В.П. Астафьева, 20–22 мая 2015. – Красноярск, 2015 – С. 30–36.
16. Халявина, Ю.Г. Синтез и функционализация оксимов 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов и их *N*-оксидов / Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев, Т. И. Лаврикова, И. В. Калашникова, Н. В. Киселёва, В. В. Чернышев // Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты: сборник тезисов V Международной конференции СВС2015,

посвященной 100-летию профессора А.Н. Коста. Санкт-Петербург, 31 августа – 3 сентября 2015. – М.: МБФНП, 2015. С. 234.

Перечисленные работы достаточно полно отражают содержание диссертационной работы Халявиной Ю.Г.

Диссертация «Синтез конденсированных производных азолов и азинов на основе 2-R-амино-1,4-нафтохинонов», выполненная Халявиной Юлией Геннадьевной на кафедре химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 «Органическая химия».

Заключение принято на заседании кафедры химии Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева.

Председатель – Горностаев Л.М., зав. кафедрой химии

Секретарь – Калашникова И.В., ст. преподаватель кафедры химии

Присутствовали: 10 человек, в том числе:

1. Арнольд Е.В., к.х.н., доцент кафедры химии
2. Горностаев Л.М., д.х.н, проф., зав. кафедрой химии
3. Калашникова И.В., ст. преподаватель кафедры химии
4. Кондратюк Т.А., к.т.н., доцент кафедры химии
5. Кузнецова А.С., ст. преподаватель кафедры химии
6. Лаврикова Т.И., к.х.н., доцент кафедры химии
7. Митрохин Р.В., к.х.н., доцент кафедры химии
8. Халявина Ю.Г., ст. преподаватель кафедры химии
9. Фоминых О.И., ст. преподаватель кафедры химии

Приглашённые:

10. Салмина А.Б., д.м.н., проф., зав. кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск);
11. Васильева С.В., к.х.н., сотрудник лаборатории органического синтеза Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск);
12. Кудрина Ю.В., к.х.н., доцент кафедры Пожарно-технических экспертиз Сибирской пожарно-спасательной академии (г. Железногорск);

13. Зыкова И.Д., к.т.н., доцент кафедры химии торгово-экономического института Сибирского федерального университета (г. Красноярск);
14. Руковец Т.А., ст. преподаватель кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск);
15. Крюковская И.С., ст. преподаватель кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Красноярского государственного медицинского университета им В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Присутствовало на заседании 15 чел. Результаты голосования: «за» – 15 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 2 от 21.10.2015 г.

Председатель научного семинара
к.х.н., доцент кафедры химии
КГПУ им. В.П. Астафьева

 / Е.В. Арнольд

Секретарь научного семинара
старший преподаватель кафедры химии
КГПУ им. В.П. Астафьева

 И.В. Калашникова