

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Ю. Г. Халявиной “ 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

Диссертационная работа Халявиной Юлии Геннадьевны “ Синтез конденсированных производных азолов и азинов на основе 2-R-амино-1,4-нафтохинонов” посвящена актуальной теме – разработке методов синтеза производных 1,4-нафтохинона, сочлененных с 5-ти и 6-ти членными азотистыми гетероциклами, и дальнейшей их функционализации с целью обнаружения среди них практически ценных соединений. Действительно, нахождение новых методов получения производных 1,4-нафтохинона, конденсированных с азотистыми гетероциклами, является полезным направлением развития химии хиноидных соединений.

Диссертация написана (на 144 стр.) по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов исследования, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы, включающего 202 источника, и приложения. Работа содержит 90 схем реакций, 11 рисунков и 8 таблиц, которые в сжатой форме показывают строение и химические превращения изучаемых соединений.

Во введении (стр.5-7) автор обосновывает актуальность выбранной темы и формулирует цель исследования: изучение реакций 2-R-амино-1,4-нафтохинонов в кислотных средах, направленное на разработку методов синтеза новых групп азольных и азиновых производных 1,4-нафтохинонов; изучение функционализации азольных, азинильных и триазолоксидных производных 1,4-нафтохинонов для испытания их биологической активности.

В связи с целью работы вполне обоснованным было посвятить обзор литературы (глава I на стр. 8-36) методам синтеза хинонов, конденсированных с 5-тью и 6-тью членными азотсодержащими гетероциклами. Обзор (около 100 ссылок), разделенный на подразделы по типам пристраиваемых гетероциклов к хинону, в краткой форме и содержательно дает анализ известных методов синтеза хинонов с гетероциклической компонентой. Анализ данных литературы содержит положительные и отрицательные моменты в синтетических схемах и, что важно, каждый подраздел обзора заканчивается небольшим выводом. Последнее дает возможность более полно обсуждать полученные в работе результаты.

Результаты собственных исследований Халявиной Юлии Геннадьевны представлены в главе II на стр. 37-84, которая разделена как и обзор литературы на подразделы, посвященные методам синтеза аннелирования определенных азотистых гетероциклов с нафтохиноном.

Раздел 2.1. основного содержания работы содержит обсуждение оригинального метода пристройки имдазольного цикла по реакции 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью в уксусной кислоте. Предложен катион-радикальный механизм этого процесса (схема 53 на стр. 39), хотя в автореферате (стр.5) говорится о радикальном механизме этой реакции. Для более детального обоснования механизма реакции было бы желательно расширить роль заместителя в бензильной группе кроме $R = H$, 4-Me и 4-Cl.

В разделе 2.2. общей части диссертации обсуждается оригинальный метод получения нафтохинонов с ангулярным оксазольным циклом по реакции 2-алкиламино-1,4-нафтохинона с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте. Предлагается катион-радикальный механизм этой реакции (схемы 60 и 61 на стр.44). Однако в присутствии концентрированной серной кислоты и нитрозилсерной кислоты 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны не образуют соответствующие оксазолы, вероятно, из-за протонирования аминной группы. Такие же превращения можно было бы ожидать и для 2-бензиламино-

1,4-нафтохинонов, особенно в реакции с нитрозилсерной кислотой. Но, к сожалению, такие превращения не были осуществлены.

Раздел 2.3. содержит обсуждение результатов оригинальных превращений 2-ариламино-1,4-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой через катион-радикальный механизм, приводящий к пристройке к хинону феназинового цикла (схема 68 на стр. 51). Показано, что полученные феназины способны трансформироваться в реакциях восстановления и нуклеофильного замещения, что полезно для расширения спектра новых соединений.

Раздел 2.4. является фактически расширением раздела 2.3. для синтеза функционализированных феназинов из 2-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов, используя высокую подвижность атома хлора в 3-ем положении хинона в реакции с азидом натрия в диметилформамиде, а также реакции по карбонильной группе хинона с азидом натрия в серной кислоте и гидроксиламином (стр. 58-61).

В разделе 2.5. внимание автора было сосредоточено на реакционной способности 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов как предшественников феназинов в реакциях ацилирования. Доказано, включая и расчетные методы, что быстрее всего ацилируется OH – группа в 8-ом положении хинона, а не в 5-ом из-за вклада ВВС в последнем случае. Полученные арилпроизводные весьма полезны для синтеза гетероциклических производных на их основе.

Последний раздел общей части (раздел 2.6.) связан с разработкой метода синтеза производных триазол-2-оксидов, встроенных с 1,4-нафтохиноном (схема 84 на стр. 73). Найдено, что оксиминирование триазол-2-оксидов идет селективно в положение 4. Далее оксимы превращены ацилированием в ацилпроизводные. Аналогичные превращения также осуществлены и для триазолов.

Интересно, что в работе был проведен синтез продукта конъюгации триазол-2-оксида с азидо-группой и замещенного дезоксиуридина **29** для изучения цитотоксической

активности. Получение таких соединений перспективно в дальнейшем для синтеза противоопухолевых агентов.

Экспериментальная часть (стр. 85-112) содержит достаточное описание всех синтетических методик, а также и спектральных характеристик соединений, использованных для доказательства структуры и основанных на применении современных физико-химических методов исследования, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако имеется ряд пожеланий, возникших при ознакомлении с диссертацией и авторефератом. Некоторые пожелания были уже изложены выше при анализе результатов работы. В диссертации имеются грамматические неточности (см. стр. 13, 17, 20, 27, 35, 51,53, 56, 72, 74, 78, 86, 127), следует проверить ссылку [96]. Но эти замечания не влияют на общее положительное впечатление от данной работы.

Оценивая диссертационную работу Ю.Г. Халявиной в целом, можно отметить, что автором выполнено квалифицированное исследование, которое вносит существенный вклад в синтетическую химию 1,4-нафтохинонов, расширяет существующие методы синтеза этих соединений и открывает новые перспективы для получения практически полезных продуктов. Выводы обоснованы, написаны сжато и полностью отражают существо проделанной работы. Получены обнадеживающие результаты цитотоксической активности полученных соединений.

Поэтому, несмотря на сделанные замечания и пожелания, у меня нет сомнений, что в целом данная работа по поставленным задачам, уровню их решения, научной новизне и значимости полученных результатов полностью удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 “Положения о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года, № 842), а ее автор - Халявина Юлия Геннадьевна - заслуживает присуждения ей

искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Автореферат диссертации и публикации по теме отражают основное содержание диссертационной работы.

26 января 2016г.

Власов Владислав Михайлович

д.х.н., профессор, главный научный сотрудник

 / В. М. Власов/

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН (НИОХ СО РАН), пр. академика Лаврентьева 9, Новосибирск 630090, Россия, тел.: +7(383)330-88-33, факс: +7(383)330-97-52, эл. почта: vmvlasov@nioch.nsc.ru

Подпись В. М. Власова заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН



 (Халфина И. А.)