

«УТВЕРЖДАЮ»



Ректор ФГАОУ ВО НИ ТПУ

Д.т.н., проф. П. С. Чубик

» _____ 2016 г

О Т З Ы В

ведущей организации, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» 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 исследования. Диссертационная работа Халявиной Юлии Геннадьевны посвящена разработке методов синтеза новых гетероциклических производных хинонсодержащих конденсированных систем на основе замещенных amino-1,4-нафтохинонов. Тема диссертации актуальна и перспективна, поскольку хиноны имеют широкое практическое применение, а ряд из них промышленно доступен. Среди производных нафтохинона известны природные и синтетические красители, люминофоры, биологически активные вещества, лекарственные препараты, витамины и т.д. Кроме того, данный тип соединений обладает многообразными возможностями химических трансформаций и служит важным строительным блоком в органическом синтезе, в том числе, для получения различных гетероциклов, обладающих биологической активностью. Известно, что биологическая активность хинонов возрастает при наличии

гетероциклического фрагмента, поэтому актуальным является поиск новых путей синтеза хиноидных соединений конденсированных с гетероциклическими ядрами. На этих основаниях работа, выполненная Халявиной Юлией Геннадьевной в области поиска новых путей синтеза конденсированных гетероциклических азотсодержащих производных на основе 2-амино-1,4-нафтохинонов, является весьма актуальной.

Объем и структура работы. Диссертация Халявиной Юлии Геннадьевны написана в традиционном стиле: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть. Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста. Общий список литературы включает 202 цитируемых источника.

Научная новизна и практическая значимость. В первой главе (литературный обзор) диссертации Халявиной Ю.Г. рассмотрен материал, освещающий работы по синтезу пяти и шестичленных гетероциклических производных нафтохинона, содержащих имидазольный, триазольный, феназиновый, феноксазиновый или оксазольный циклы, конденсированные с нафтохиноидным ядром. Проанализированы основные подходы к формированию конденсированных гетероциклических систем на основе реакций доступного 1,4-нафтохинона, его amino-, гидрокси- или галогенпроизводных с различными реагентами. Кроме того, для каждой описанной группы веществ указаны главные области применения характерных представителей групп, показаны актуальные направления использования их в современных отраслях промышленности и медицины.

Исходя из анализа литературных данных, а также с учетом богатого предыдущего опыта научной группы профессора Г.М.Горностаева в химии аминафтохинонов главной целью работы явился поиск методов синтеза новых групп азольных и азиновых производных нафтохинонов путем взаимодействия 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью или нитрозилсерной кислотой. Другим направлением работы диссертанта явилось изучение функционализации азольных, азиновых, триазолоксидных

производных нафтохинонов, перспективных для испытания их биологической активности.

Результаты экспериментальной работы, проделанной Халявиной Ю.Г., представлены во второй главе (обсуждение результатов) и третьей главе (экспериментальная часть). Автором выполнена оригинальная работа в области синтеза и физико-химического изучения гетероциклических хиноидных соединений и проведена первичная оценка биологического потенциала синтезированных веществ. Главным достижением в работе диссертанта является разработка синтетических подходов к трем новым группам конденсированных гетероциклических хиноидных соединений на основе доступных 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов.

Первая группа веществ, 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов, была получена при обработке 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов нитрующей смесью в уксусной кислоте. Интересно отметить, что обработка подобных субстратов нитрующей смесью в концентрированной серной кислоте приводит к образованию только нитропроизводных нафтохинонов.

Две другие группы веществ были получены при обработке алкил- и ариламино-1,4-нафтохинонов нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте. Установлено, что при обработке нитрозилсерной кислотой 2-ариламино-1,4-нафтохиноны циклизуются в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды, в то время как 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны превращаются в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксиды, которые при продолжительной выдержке реакционной смеси далее окисляются до 4-нитро-5-гидрокси-2-алкилнафто[2,1-*d*][1,3]оксазолов.

Получение гетероциклических производных на основе аминопроизводных 1,4-нафтохинона проводилось и другими способами. Так, при нагревании соответствующих аминафтохинонов с азидом натрия в ДМФА были получены амино- и гидроксипроизводные бензо[*b*]феназин-6,11-диона. Дальнейшая функционализация бензо[*b*]феназин-6,11-дионов может приводить к интересным продуктам. Например, обработка

бензо[*b*]феназинхинонов азидом натрия в концентрированной серной кислоте приводит к малоизученным продуктам расширения хиноидного цикла до семи- и восьмичленных циклов, конденсированных с хиноксалиновым остатком, малодоступным иными способами.

Важной частью исследования является получение 4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксимов путем региоселективного оксимирования соответствующих нафтотриазол-2-оксидов. Интерес к данным продуктам обусловлен биологической активностью, выявленной как у исходных нафтотриазол-2-оксидов, так и у продуктов их функционализации. Наличие цитотоксической активности у нафтотриазол-2-оксидов позволяет рассматривать представителей данной группы соединений как потенциальных предшественников противоопухолевых препаратов. Однако широкому использованию подобных соединений в медицинской практике препятствует высокая кардиотоксичность хинонов. Снижению кардиотоксичности может способствовать замена хинонового фрагмента на иминохиноновый, который обладает более высоким окислительно-восстановительным потенциалом и в меньшей степени участвует в генерации токсичных супероксидных анион-радикалов. В связи с этим, получение оксимов нафтотриазол-2-оксидов, а также их функционализация путем ацилирования по оксимной группе является перспективным в плане получения противоопухолевых агентов с потенциально сниженной кардиотоксичностью.

Еще одним способом функционализации биологически активных нафтотриазол-2-оксидов является конъюгация триазолоксида, содержащего терминальную линкерную азидогруппу, с модифицированным нуклеозидом (5-пропаргил-оксиметил-2'-дезоксинуридином) методом клик-реакции. Полученные подобным образом нуклеозидные конъюгаты, обладающие наряду с биологической активностью флуоресцентными свойствами, могут быть использованы в качестве инструментов исследования в молекулярной биологии и диагностике, что делает работу в этой области весьма актуальной.

Таким образом, диссертационная работа Халявиной Ю.Г., в ходе выполнения которой получены новые группы гетероциклических хиноидных соединений, включая соединения, обладающие выраженной биологической активностью, вносит вклад в развитие синтетической химии хинонов и гетероциклических веществ. В целом, полученные синтетические результаты нетривиальны и дополняют существующие представления о химии аминафтохинонов и их реакционной способности.

Достоверность приведенных в диссертации экспериментальных данных подтверждена информативными физико-химическими методами - УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия (в том числе, двумерная), масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ и не вызывает сомнений.

Важно отметить, что автор продемонстрировал хороший уровень всех элементов исследования, необходимых для кандидата наук по специальности органическая химия – анализ литературных данных и планирование синтезов, эрудицию при обсуждении результатов и, в частности, механизмов реакций, владение современным инструментарием, а также высоким мастерством выполнения собственно синтетических экспериментов.

Замечания. По работе можно высказать следующие замечания и пожелания:

1. В обсуждении результатов диссертации и автореферате большое внимание уделяется предполагаемому механизму образования гетероциклических производных, полученных при действии на 2-Р-амино-1,4-нафтохиноны нитрующей смеси или нитрозилсерной кислоты в уксусной кислоте. Для всех случаев приведены схемы, изображающие предполагаемые интермедиаты катион-радикального характера, но не дано их экспериментальных подтверждений. Само по себе это не является пороком, поскольку исследования механизмов не входило в задачу данного исследования. Однако, хотелось бы увидеть аргументы автора, почему постулируемые катион-радикальные интермедиаты характерны для 2-ариламинафтохинонов, но не для 2-алкил- производных.

2. Для всех синтезированных соединений в диссертационной работе приведены спектры ЯМР ^1H и масс-спектры электронного удара. Однако для некоторых веществ в экспериментальной части отсутствуют данные УФ-, ИК-спектроскопии, также не для всех веществ приведены данные ЯМР ^{13}C спектров, что было бы желательно для полной характеристики новых соединений. Кроме того, в экспериментальной части (или в приложении) отсутствуют количественные данные РСА для соединений, структура которых подтверждается данным методом.
3. В разделе 2.6.2 приведены результаты определения цитотоксической активности ряда синтезированных триазол-конденсированных нафтохинонов. Но, к сожалению, не выявлены и не обсуждаются зависимости структура-свойства. Такой анализ мог бы существенно повысить ценность работы и показать пути дальнейших синтетических направлений.
4. Диссертация написана хорошим литературным и современным химическим языком. Текстовые погрешности и опечатки очень редки, но все же обнаруживаются на стр. 37, 78, а на стр. 55 сказано, что «феназин-N-оксид вступает в реакции с циклическими аминами». Тогда как в качестве «аминов» приводится только морфолин.

Заключение. Указанные замечания не ставят под сомнение достоверность полученных результатов и выводы, не снижают научной и практической значимости диссертационной работы. Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что Халявиной Ю.Г. выполнено оригинальное научное исследование в области синтеза гетероциклических производных хинонсодержащих конденсированных систем. Работа представляет интерес как для химиков-синтетиков и исследователей, занимающихся вопросами теоретической органической химии, так и для медицинских химиков, занимающихся поиском биологически активных соединений. Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, могут быть

использованы в таких учреждениях как РХТУ, МГУ, ИОХ РАН, НИОХ СО РАН, ИХБФМ СО РАН, ИФАВ РАН, РОНЦ и других научных учреждениях, занимающихся синтезом и изучением органических соединений, а также поиском биологически активных веществ.

Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертации. Список печатных работ по теме диссертации насчитывает 16 публикаций, включая 5 статей, опубликованных в ведущих российских и зарубежных журналах, входящих в перечень ВАК, а также 1 патент Российской Федерации. Работа прошла достаточную апробацию на российских и международных научных конференциях и, в целом, выполнена на современном уровне.

Таким образом, диссертационная работа Халявиной Ю.Г. «Синтез конденсированных производных азолов и азинов на основе 2-R-амино-1,4-нафтохинонов» по уровню научной и практической ценности, объему выполненных исследований, обоснованности выводов является законченным научным исследованием и отвечает всем требованиям, п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Данная диссертация 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 2-R-амино-1,4-нафтохинонов, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия.

