

ОТЗЫВ

официального оппонента Клименко Любови Степановны
на диссертационную работу Руковец Татьяны Анатольевны
«Реакции 4-амино-1,2-нафтохинонов
с нитрозилсерной кислотой и аминонуклеофилами»
на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. – органическая химия

Химия полициклических хинонов является актуальным и интенсивно развивающимся направлением современной органической химии в связи их высокой реакционной способностью, позволяющей использовать их в качестве синтонов для получения различных классов органических соединений, широким практическим применением их в качестве красителей для записи оптической информации, а также перспективой создания новых органических лекарственных препаратов на их основе. Благодаря наличию хиноидного фрагмента, ряд природных и синтетических производных нафто- и антрахинонов проявляют мощную противораковую, противомикробную и противовоспалительную активность и широко используются в клинической практике. Поэтому тема диссертационного исследования Руковец Т.А. по синтезу и изучению реакционной способности аминопроизводных 1,2-нафтохинонов является **актуальной** как с точки зрения расширения знаний о химических превращениях этого класса соединений, так и с точки зрения разработки методов получения новых производных с потенциальной биологической активностью.

Структура диссертационной работы Руковец Т.А. традиционна и изложена на 130 страницах, содержит 62 схемы, 30 рисунков и 1 таблицу. Работа состоит из введения, литературного обзора (гл. 1), обсуждения результатов (гл. 2) и экспериментальной части (гл. 3), выводов, списка сокращений и списка литературы, содержащего 137 ссылок. Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования. Подробно приведены данные о научной новизне и практической значимости полученных результатов. Сведения о личном вкладе автора, апробации работы и публикациях по теме диссертационного исследования приводятся и в диссертации, и в автореферате.

В первой главе представлен анализ современных публикаций по методам получения и биологической активности производных 1,2-нафтохинона. Подробно рассмотрены литературные данные по амин-иминной таутомерии 4-амино-1,2-нафтохинонов и 2-гидрокси-1,4-нафтохинонимининов. Приведены примеры оксимирования полициклических хинонов и реакции 1,4-нафтохинонов и их аминопроизводных с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином). Также рассмотрены пути синтеза и практическая значимость производных феназина. В заключении сформулированы общие выводы по литературному обзору. Проведенный Руковец Т.А. анализ литературных данных показал, что выбранная тема диссертационного исследования является актуальной, а автор имеет полное представление о современных достижениях в данной области.

Во второй главе представлены результаты проведенного соискателем экспериментального исследования по направленной функционализации 1,2-нафтохинонов. Эта глава состоит из восьми разделов, в которых последовательно описываются результаты изучения реакций 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте, а также химические свойства образовавшихся 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов. Путем проведенных кинетических измерений доказаны пути превращения 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны. Изучены особенности реакций оксимирования 2-R¹-амино-4-R²-иминонафталин-1(4H)-онов и реакций аминоксидов 1,2-нафтохинона с нингидрином. Приведены подробные сведения с наглядными иллюстрациями по идентификации полученных соединений с использованием арсенала современных физико-химических методов. Важно отметить, что в последнем разделе этой главы приводятся результаты исследования биологической активности всех вновь синтезированных соединений, что является логичным завершением проделанной работы.

В начале третьей главы перечислены использованные в работе материалы и оборудование. Затем приведены методики проведенных синтезов и подробные физико-химические характеристики, однозначно подтверждающие строение полученных соединений.

Выводы, сделанные по результатам проведенного исследования, обоснованы и не вызывают сомнений.

Завершает работу внушительный список использованной литературы, в котором в полной мере представлены отечественные и зарубежные публикации, в том числе и недавние публикации за последние 5 лет.

Научная новизна представленной работы состоит в следующем. Используя методы направленной модификации производных 1,2-нафтохинона, Руковец Т.А. обнаружила новую реакцию между 4-ариламино-1,2-нафтохинонами и нитрозилсерной кислотой, приводящую к 7-оксидам бензо[а]феназин-5,6-дионам. Также новым оказалось превращение 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов в 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны при обработке спиртовой щелочью, а при взаимодействии с пирролидином - в 11-гидрокси-11-(пирролидин-1-карбонил)-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-10-оксиды. Впервые удалось наблюдать изомеризацию 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны при кипячении в 85%-ной водной уксусной кислоте. Кроме того, в работе впервые изучено взаимодействие аминоксидов 1,2-нафтохинона с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином) и на основе 4-ариламино-1,2-нафтохинонов получены 6*b*,11*b*-дигидрокси-12-арил-11*b*,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7-(6*b*H)-трионы.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в следующем. Разработаны препаративно удобные методы синтеза новых гетероциклических соединений: 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов, 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онов, 11-гидрокси-11-(пирролидин-1-карбонил)-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-10-оксидов, 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов, 6*b*,11*b*-дигидрокси-12-арил-11*b*,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7-(6*b*H)-трионов и 6-[ариламино-(алкиламино)]-6*b*,11*b*-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6*b*,7,11*b*-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксидов.

Совместно с лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина Минздрава России установлено, что синтезированная группа

2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онон оказывает цитотоксическое действие на линию опухолевых клеток человека НСТ116 (аденокарциномы толстой кишки), сопоставимое с известными противоопухолевыми препаратами – доксорубицином и даунорубицином.

Для установления структуры синтезированных соединений использован комплекс физико-химических методов анализа - УФ, ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии с привлечением методов двумерной гетероядерной спектроскопии (NOESY, COSY, HMBC), масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. В отдельных случаях структура веществ подтверждалась встречным синтезом.

Достоверность приведенных результатов не вызывает сомнений, научные положения и выводы обоснованы и не противоречат теоретическим основам органической химии.

Работа написана ясно и четко, тщательно оформлена, имеется большое количество иллюстраций, что, безусловно, помогает восприятию материала, практически нет ошибок и опечаток.

При прочтении диссертации возникает ряд замечаний и пожеланий:

1. В реакции с нитрозилсерной кислотой исследовались 4-ариламино-1,2-нафтохиноны, содержащие заместители разной электронной природы. Экспериментально наблюдался большой разброс в выходах продуктов и времени проведения реакции, однако пояснений о возможном влиянии заместителей на эффективность процесса автором не приводится.

2. Недостаточно обоснован предполагаемый механизм превращения 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов в 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны в спиртовом растворе щелочи (схема 48). Для первой стадии автор находит литературную аналогию с бензильной перегруппировкой орто-хиноидных полициклических соединений. Полагаю, что участие протона в последующих стадиях превращения желательнее было бы пояснить, т.к. реакция проходит в щелочной среде.

3. При обсуждении изомеризации 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны (раздел 2.5) желательнее было бы привести электронные спектры поглощения изомеров, которые в первую очередь характеризуют изменение структуры хромофора.

4. Для 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онов (92 а-д) при описании спектров ЯМР ¹³C допущено несоответствие нумерации атомов углерода приведенным сигналам. Приведен хим. сдвиг С-4b, которого нет в указанных структурах соединений, а для С-6а хим. сдвиг не указан.

Замечания не являются принципиальными и не снижают общей положительной оценки диссертации. Руковец Татьяна Анатольевна выполнила большую экспериментальную работу, проявив мастерство и высокую квалификацию химика-синтетика, владеющего современными физико-химическими методами анализа. В ходе работы был получен целый ряд новых высоко функционализированных производных хинонов с потенциальной биологической активностью. Поставленная цель была достигнута, задачи исследования выполнены в полном объеме.

Результаты работы представлены в 6 статьях в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных системах цитирования Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК РФ для публикации диссертационных исследований, 14 тезисах докладов и материалов на межрегиональных, всероссийских и международных конференциях.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Руковец Татьяны Анатольевны «Реакции 4-амино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой и аминонуклеофилами» представляет собой научно-квалификационную работа, в которой разработаны методы получения новых гетероциклических производных хинонов с потенциальной биологической активностью. Представленная работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор Руковец Татьяна Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Клименко Любовь Степановна

доктор химических наук (специальность 1.4.3. (02.00.03) - Органическая химия), профессор Института нефти и газа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Югорский государственный университет» 628012, г. Ханты-Мансийск, ул. Чехова, 16

Тел. +7-982-560-59-41

E-mail: L_Klimenko@ugrasu.ru

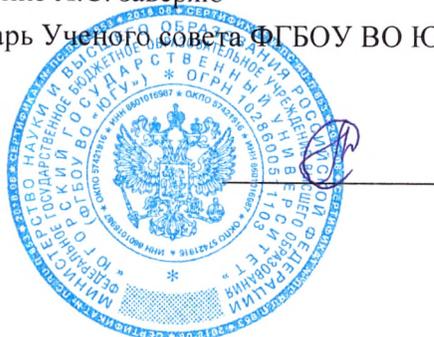
10.01.2023 г.



Клименко Любовь Степановна

Подпись Клименко Л.С. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО ЮГУ



Соловьева Людмила Николаевна