

ОТЗЫВ

официального оппонента, с.н.с., к.х.н., Савельева В.А.

на диссертационную работу **Руковец Т. А. «Реакции 4-амино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой и аминонуклеофилами»,**
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. – органическая химия

Незамещенный 1,2-нафтохинон в природных источниках в настоящее время не обнаружен. Тем не менее ряд химических соединений, содержащих в своей структуре фрагмент 1,2-нафтохинона, был выделен из растительного сырья. Оказалось, что эти соединения проявляют разнообразную гамму фармакологических свойств, таких как противовирусное, противопаразитарное, противораковое и противовоспалительное действие. В качестве лекарственного препарата от герпетической инфекции широко используется запатентованный отечественный синтетический 6-бромо-1,2-нафтохинон. Введение в положение 4 1,2-нафтохинона амино- или гидроксигруппы открывает возможности перехода от 1,2- к 1,4-хиноидной структуре. В связи с этим весьма интересной представляется диссертационная работа Руковец Т.А., посвященная изучению химических превращений 4-ариламино-1,4-нафтохинонов и исследованию химических свойств и биологической активности синтезированных соединений. Актуальность темы исследования обусловлена интересом химиков к проблеме поиска новых химических соединений, обладающих высокоэффективной лекарственной активностью и низкой токсичностью. Кроме того несомненный теоретический интерес представляют синтетические трансформации соединений 1,2-хиноидной структуры в соединения 1,4-хиноидного строения, а также переход от хинонов к хинониминам.

Диссертация имеет традиционное построение и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Литературный обзор посвящен синтезу 1,2-нафтохинона и его производных, в нем достаточно подробно отражены те реакции, которые исследованы в диссертационной работе. Обзор написан хорошим языком, четко структурирован, включает 85 ссылок, из них 36 за последние 20 лет, завершён небольшим обобщающим заключением и отражает добротную работу автора с литературными источниками. Заключительные фразы литературного обзора плавно подводят к изложению основных результатов диссертационного исследования.

На начальном этапе исследования автором изучена реакция 4-ариламинозамещенных 1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой и получены соответствующие производные бензофеназин-N-оксида. Далее полученные бензофеназиндионы были вовлечены в реакцию с нуклеофилами – спиртовым раствором щелочи и пирролидином. Обе реакции можно рассматривать как вариант бензильной перегруппировки 1,2-дикетонов.

В этой части мне не хватило рассуждений о возможном механизме протекания процесса. Чем объясняется различие продуктов реакции: структурными особенностями реагентов, различными условиями протекания процесса или различиями механизма реакций с участием гидроксида и пирролидина?

Вызывает интерес раздел работы, посвященный аминированию 4-ариламино-1,2-нафтохинонов первичными алифатическими и ароматическими аминами. В случае производных подобного строения возможен переход от соединений 1,2-хиноидного типа к соединениям 1,4-хиноидного строения. И действительно диссертанту удалось получить 2-замещенные 1,4-хинонимины. Кроме того показано, что 4-ариламино-1,2-нафтохиноны при кипячении в 85% уксусной кислоте изомеризуются в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны. Предложен механизм протекания этой реакции. В классической химии хиноидных соединений большое значение имеет электронная спектроскопия. В работе Руковец Т.А., на мой взгляд, недостаточно внимания уделено обсуждению электронных спектров поглощения исходных и вновь синтезированных хинонов и их производных. Так, на стр. 63 диссертации написана фраза «Анализ УФ-спектров 2-ариламино-1,4-нафтохинон-4-арилиминов свидетельствует в пользу 1,4-хиноидных структур», однако никакого обсуждения спектров в тексте относительно смещения максимумов поглощения, изменения экстинкции или вида спектра не приводится.

Далее в диссертационной работе описаны реакции 4-ариламино-1,2-нафтохинонов и 2-замещенных 4-гидроксиминафталин-1-онов с нингидрином. В результате реакции получены сложные пентациклические структуры. Для доказательства строения продуктов синтеза автор использует методы рентгеноструктурного анализа, спектроскопию ЯМР ^1H и ^{13}C . В целом по доказательству строения и интерпретации аналитических данных претензий нет, однако мне представляется неубедительным объяснение изменений в спектрах ЯМР при изменении температуры для соединения 102а (стр.71, 72 диссертации). В тексте утверждается о существовании этой структуры в виде димера, но ни на рисунке, ни в тексте нет никакого

указания или обсуждения, за счет взаимодействия каких атомов возможна димеризация.

В целом диссертация представляет собой добротную синтетическую работу, в которой описано около 40 новых соединений. В экспериментальной части Руковец Т.А. показала себя достаточно опытным, разноплановым химиком-синтетиком. В работе использованы достаточно разнообразные химические превращения, синтетические методы и реагенты. Кроме того, в диссертационной работе широко используются различные физико-химические методы исследования органических соединений. Для установления структуры синтезированных продуктов на высоком уровне применялась спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , в том числе двумерная спектроскопия и температурные съёмки. Структура нескольких соединений подтверждена рентгеноструктурным анализом. Импонирует стремление диссертанта использовать и старые классические методы спектроскопии – ИК и УФ, особенно важные в химии хинонов и хиноидных соединений.

Синтезированные в работе новые соединения были переданы на испытания биологической активности и некоторые из них проявили неплохую антипролиферативную активность по отношению к клеткам аденокарциномы толстой кишки и хронического миелоидного лейкоза.

Представленный в диссертационной работе материал опубликован в виде 6 статей в Журнале Органической Химии, Химии Гетероциклических Соединений и Известиях Академии Наук. Результаты работы докладывались на 14 всероссийских и международных конференций в Москве, Санкт-Петербурге, Иркутске, Томске, Ставрополе, Красноярске.

Автореферат диссертации написан хорошим языком, кратко и, в то же время, понятно и логично. Текст автореферата достоверно отражает основные результаты и выводы диссертационной работы.

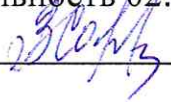
В заключение следует отметить, что работа Руковец Т.А. выполнена в актуальном направлении, на достаточно высоком научном уровне, характеризуется высоким уровнем эксперимента, широким применением современных методов установления строения соединений. Представленное исследование интересно и значимо не только для химии хинонов и хиноидных соединений, но и для синтетической органической химии в целом.

Таким образом, оппонируемая работа, несмотря на некоторые недостатки в обсуждении результатов, соответствует всем требованиям, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук,

изложенным в пунктах 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 года, № 842, а ее автор – Руковец Т. А. заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник лаборатории медицинской химии ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, к.х.н., (специальность 02.00.03 Органическая химия).

Савельев В.А. 
10.01.2023г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

630090, Российская Федерация, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 9

Тел. (383) 330-88-50, факс (383) 330-97-52

Е-mail: benzol@nioch.nsc.ru <http://www.nioch.nsc.ru>

Подпись Савельева В.А. заверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН

к.х.н. Бредихин Р.А. 
10.01.2023г.

