

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Сиражетдиновой Нафисы Сафуановной
«Новые превращения производных 1-гидроксиантрахинона посредством
катализируемых реакций кросс-сочетания и аминометилирования»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность исследования. Природные и синтетические антрахиноны подробно исследуются более 150 лет. Сначала антрахиноны привлекали внимание как ценные красители, а затем было найдено, что многие из них проявляют различные виды биологической активности и уже давно используются в качестве медицинских препаратов.

В 1869 г. немецкие химики К. Гребе и К. Либерман получили из антрацена ализарин, который ранее выделяли из корней марены. Очень быстро было организовано производство ализарина. Ализарин (1,2-дигидрокси-9,10-антрахинон) стал первым доступным по цене красителем. Далее из природных источников были выделены другие гидроксиантрахиноны, некоторые из них до сих пор являются синтетически малодоступными. Еще в древнем Китае и Индии экстракты из корней ревеня использовались для лечения различных заболеваний. Такие вещества, как эмодин, алоэ-эмодин, хризофановая кислота, выделяемые из природных источников, применялись для лечения различных заболеваний. В двадцатом и двадцать первом веке интерес к гидроксиантрахинонам как потенциальным лекарствам еще более возрос, а некоторые из них уже давно используются в медицине.

Работа Н.С. Сиражетдиновой выполнена как раз в области химической модификации синтетически доступного 1-гидрокси-9,10-антрахинона и поэтому ее актуальность не вызывает сомнений.

Объем и структура работы. Диссертация Нафисы Сафуановны Сиражетдиновой написана в традиционном стиле: введение, обзор литературы, обсуждение экспериментальных данных, экспериментальная часть, результаты и выводы. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Общий список литературы включает 145 цитируемых работ.

Обзор литературы включает обширный материал, посвященный природным гидроксидантрахинонам, их биологической активности. Приводятся данные об антибактериальной, антимикробной, антидиабетической, противовоспалительной, противоопухолевой активности растительных антрахинонов. Рассмотрены химические превращения природных гидроксидантрахинонов, включающие реакции по гидроксильным группам, находящимся в положениях 1,2,3 или по всем гидроксильным группам.

Материал литературного обзора тщательно подобран и включает работы как зарубежных, так и российских химиков.

В главе 2 обсуждаются результаты, достигнутые диссертантом в ходе собственных экспериментальных исследований (стр. 45-65), а также результаты изучения биологической активности полученных веществ (стр. 66-73).

Диссертантом на основе 1-гидрокси-9,10-антрахинона получены различные бром- и иодпроизводные как прямым галогенированием, так и реакцией Зандмейера на основе 1-амино-4-гидрокси-9,10-антрахинона. Эта часть была выполнена с использованием литературных данных, но при этом ряд опытов был усовершенствован.

Далее подробно изучено арилирование галогенпроизводных 1-гидроксидантрахинонов арилборными кислотами в условиях реакции Сузуки-Мияуры. Обстоятельно изучено влияние растворителей на ход реакции. При наличии в молекуле субстратов двух атомов брома, находящихся в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к гидроксильной

группе, получались как продукты моно-, так и дизамещения с преобладанием последних – 2,4-диарил-1-гидрокси-9,10-антрахинонов. 1-Гидрокси-4-иод-9,10-антрахинон реагировал довольно легко, при этом получены производные, содержащие в положении 4 как арильный, так и гетарильный остатки. Условия арилирования по реакции Сузуки-Мияуры варьировались в широких пределах (растворители, температура, катализаторы). В результате диссертантом синтезирована большая группа гидроксиарилантрахинонов, перспективных для изучения их биологической активности.

Далее Нафиса Сафуановна Сиражетдинова исследовала реакцию Соногаширы на примере галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона. Установлено, что галогензамещенные 1-гидроксиантрахиноны менее активны в реакции кросс-сочетания, чем 1-иод-9,10-антрахинон. Автором подобраны условия проведения реакции Соногаширы, при этом целевые продукты получались с удовлетворительным или хорошим выходом. В некоторых случаях имеет место внутримолекулярная циклизация образующегося 2-арилэтинильного фрагмента с *орто*-расположенной гидроксильной группой; при этом получались 2-арилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионы. Интересным алкинильным реагентом для кросс-сочетания оказался триметилсилилацетилен, поскольку триметилсилилацетиленовый остаток является удобным предшественником при синтезе 1-гидрокси-4-этинилантрахинона.

Аналогично из 1-гидрокси-2-иодантрахинона и триметилсилилацетилена был получен 1-гидрокси-2-триметилсилилэтинил-9,10-антрахинон, а из него при обработке тетрабутиламмоний фторидом в дихлорметане – 1-гидрокси-2-этинилантрахинон; при проведении этой же реакции в ТГФ получен также антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дион.

Терминальные 1-гидроксиэтинил-9,10-антрахиноны функционализировались путем аминометилирования по Манниху. Полученные при этом 1-гидрокси-4- или 1-гидрокси-2-аминометилэтинил-9,10-антрахиноны,

безусловно, являются интересными объектами в плане изучения их биологической активности.

Образцы новых продуктов синтезированных Нафисой Сафуановой были протестированы в Федеральном исследовательском центре институте цитологии и генетики СО РАН. Найдено, что ряд образцов эффективны для борьбы с различными типами онкологических заболеваний, что свидетельствует о практической значимости диссертационного исследования.

Отмечу, что работа Н.С. Сиражетдиновой выполнена на высоком уровне, идентификация оригинальных продуктов проведена с использованием современных физико-химических методов.

Вместе с тем по работе можно сделать следующие замечания:

а) В диссертации встречаются опечатки, неудачные выражения, например, на стр. 22 и на других страницах говорится, что «происходит образование» каких-либо продуктов.

б) На стр. 10 говорится, что образование агликонов из антрахиноновых гликозидов происходит в результате окислительного процесса, а не обычного гидролиза.

в) На стр. 58 указано, что превращения 1-гидрокси-2-триметилсилилэтинил-9,10-антрахинона под действием тетрабутиламмоний фторида протекает по-разному в метиленхлориде и ТГФ. Почему?

г) На стр. 60 схема 71, табл. 7 говорится, что циклические амины реагируют по Манниху с 1-гидрокси-4-этинил-9,10-антрахинонами хуже, чем ациклические. Между тем выход продукта аминометилирования 2-метилпирролидина составляет 85%. Возможно, реакции с циклическими аминами протекают быстро, но малый выход объясняется образованием побочных продуктов.

д) Однореакторный синтез продукта 245 (стр. 61) протекает с выходом 23%. Имеет ли смысл приводить это в выводах (п.3)?

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева» (КГПУ им. В.П. Астафьева), 660049, г. Красноярск, ул. А. Лебедевой, 89.