

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Мельман Галины Ивановны

«СИНТЕЗ АМИНОГИДРОКСИНАФТАЗАРИНОВ – ПИГМЕНТОВ ИГЛЮКОЖИХ И ИХ АНАЛОГОВ»

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
научной специальности
02.00.03 – Органическая химия

Актуальность выбранной темы. Интенсивное развитие химии (поли)гидроксиафтазаринов в течение последних двух десятилетий обусловлено обнаружением их в ряду биологически активных метаболитов наземных растений и морских гидробионтов. Среди них выявлены соединения, обладающие антимикробной, кардиопротекторной и антиоксидантной активностью. Амино(поли)гидроксиафтазаринны относительно последних исследованы значительно в меньшей степени и лишь ограниченное число из них охарактеризованы как природные соединения. Вместе с тем соединения данного класса обладают значительным потенциалом для медицинской химии и фармакологии, так как аминафтахиноны входят в структуру природных макроциклических антибиотиков, а их синтетические производные обладают антивирусной, противоопухолевой, антимикробной и антималярийной активностью. В настоящее время известно несколько природных аминогидроксиафтазаринов, включающие хиноидные пигменты морских ежей - эхинамины А, В и спинамин Е. Указанные соединения характеризуются труднодоступностью для проведения широкого фармакологического тестирования как из-за низкого содержания так и возможности получения их продуцентов в необходимом количестве. Поэтому цель настоящей диссертационной работы, сформулированная как «синтез эхинаминов А, В и спинамина Е - метаболитов морских ежей *S. mirabilis*, *S. Nudus* и *P. miliaris* для уточнения их структур, и аналогов для обеспечения биологических испытаний» безусловно является актуальной, а полученные результаты вносят значительный вклад в решение проблемы их доступности для практического использования и возможности получения различных производных и родственных соединений.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа Мельман Галины Ивановны, написанная по традиционному плану, начинается с введения (4 стр.) и литературного обзора (23 стр.). Следующая глава (38 стр.) состоит из 9 подглав и содержит обсуждение полученных автором результатов по разработке подходов и методов синтеза целевых аминогидроксиафтазаринов и их аналогов и данных исследований некоторых из полученных в работе соединений на цитотоксичность в отношении

яйцеклеток морского ежа *Strongylocentrotus intermedius* и влияние на процесс оплодотворяющей способности спермиев и оплодотворяемости яйцеклеток морского ежа. Завершают диссертацию весьма подробная и заполненная методиками и спектральными характеристиками для всех полученных соединений экспериментальная глава (43 стр.), выводы (из 7 пунктов) и список литературы (132 наименований). **Во введении** отражена актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи, подчеркнуты научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, приведены положения, выносимые автором на защиту. **Литературный обзор** напрямую связан с выполненной соискателем исследовательской работы и должным образом позволяет понять и оценить обоснованность использованных методов в синтезе аминогидроксиафтазаринов. Автор убедительно показал, что в настоящее время применяется шесть основных методов синтеза аминафтахинонов. Это прямое аминирование 1,4-нафтахинонов первичными алкил(арил)аминами в том числе и производными аминсахаров, нуклеофильное замещение атомов галогена алкиламинами в производных 1,4-нафтахинона, реакции 1,4-нафтахинонов с гидросиламинами, азотистоводородной кислотой и последовательность из взаимодействия галогенпроизводных 1,4-нафтахинона с азидом натрия или нитритом натрия с последующим восстановлением азидо- или нитрогруппы соответственно. **Во второй главе** диссертации, при обсуждении полученных результатов, автор очень подробно и со знанием дела изложил материал собственных исследований. На первом этапе в рамках разработки методов синтеза аминогидроксиафтазаринов выполнено исследование реакции 2-гидрокси- и 2,3-дигидроксиафтазаринов с водным раствором аммиака. В результате показано, что при обработке моногидроксиафтазаринов раствором аммиака образуются 8-аминоюглоны, а при взаимодействии его с 5-, 6-замещенными и 5,6-дизамещенными 2,3-дигидроксиафтазаринами получали изохинолинотрионы. В случае эхинохрома А в качестве продуктов реакции получали 3-амино-2,6-дигидрокси- и 2-амино-3,6-дигидрокси-7-этилнафтазарина. Далее указанный тип реакции изучали с (поли)метоксинафтазаринами. Показано, что выход и состав продуктов реакции существенно зависит от расположения метоксигруппы в 5,8-дигидрокси-1,4-нафтахиноне. Так, реакция 2-метоксинафтазарина с водным аммиаком приводит к образованию 8-аминопроизводного, а взаимодействия с 2,3-диметоксинафтазарином и триметиловым эфиром эхинохрома протекают с образованием преимущественно одного из двух изомерных 8-аминоюглонов. 2,7-Диметоксинафтазарина в аналогичных условиях дают соответствующий 8-амино-2,7-диметоксинафтазарин. Исследование возможности синтеза природных аминогидроксиафтазаринов реакцией 5,8-дигидрокси-1,4-нафтахинонов с азотистоводородной кислотой показало, что взаимодействия этилнафтазарина, метилового

эфира нафтопурпурина и этилэтоксинафтазарина с азидоводородом протекают с образованием сложной смеси продуктов. Далее продемонстрировано, что наиболее эффективным методом введения аминогруппы в структуру нафтазаринов является взаимодействие их галогенпроизводных с азидом натрия. Так, с использованием данного метода выполнен синтез эхинаминов А, В, С, аминоканалогов спинохрома D и этилмомпаина, а также спинамина Е. Кроме этого для получения последнего предложена и реализована схема синтеза из диметоксидихлорнафтазарина, включающая обработку его нитритом натрия и восстановление образующегося β-гидроксиинитропроизводного. Получены интересные результаты при изучении превращения 3-алкил-2-гидроксинафтазаринов в условиях фотохимического бромирования. Показано, что данная реакция является эффективным методом синтеза 2-нафтохинонилбензо[g]хромендионов. Предложен механизм превращения, который подтвержден выделением и установлением строения промежуточного продукта реакции. Для некоторых синтезированных соединений получены данные по цитотоксичности к яйцеклеткам морского ежа *Strongylocentrotus intermedius* и влиянию на процесс оплодотворяющей способности спермиев и оплодотворяемости яйцеклеток морского ежа.

Глава Экспериментальная часть, содержащая подробное описание экспериментальных процедур, не оставляет сомнения в достоверности полученных результатов, представленных в предыдущих главах.

Завершают работу Выводы, полностью отражающие результаты работы и список цитируемой литературы.

Автореферат полностью соответствует содержанию работы, не искажает сути проведенных исследований и позволяет сделать те же выводы, что зафиксированы в диссертационной работе.

Считаю, что в ходе выполнения исследования соискатель получил экспериментальный материал, который *по своей новизне, объёму и качеству является достаточным для кандидатской диссертационной работы*. Основные результаты, полученные автором, опубликованы в 8 статьях в рекомендованных ВАК журналах и оформлены в виде тезисов отечественных и международных конференций.

Практическая значимость выполненной работы несомненна и заключается в разработке удобных и эффективных методов синтеза эхинаминов А, В, спинамина Е, аминоканалогов спинохрома D, этилмомпаина, 6-аминоканалога эхинохрома А и бензо[g]хромендионов, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ. Полученный комплекс новых экспериментальных данных по превращениям гидроксинафтазаринов дополняет теоретические представления о их реакционной

способности в взаимодействиях с аммиаком, азидом натрия и азотистоводородной кислотой.

Достоверность полученных экспериментальных данных основывается на методе ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{13}C и ^1H , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного микроанализа на углерод, водород и азот. Научные положения работы обоснованы и прошли апробацию при подготовке публикаций в рецензируемых журналах и при их представлении в докладах на международных и национальных конференциях.

Представленная диссертационная работа характеризуется внушительным объемом экспериментальной работы, системным подходом в проведении исследования, ясностью изложения, квалифицированной трактовкой полученных результатов, свидетельствующие о высокой научной эрудиции Галины Ивановны.

Не могу не отметить внимательность и исследовательскую въедливость, проявленные диссертантом при выполнении работы. Показательным примером этого может служить изучение реакции спиназарина с водным раствором аммиака. Образование лабильных продуктов в указанном взаимодействии не осталось на уровне предположения. Их строение было подтверждено получением стабильного производного.

Работа написана хорошим научным языком с минимальными методическими и стилистическими недостатками. Вместе с тем, как у человека, впервые ознакомившегося с настоящей работой, по некоторым моментам возникли вопросы или недопонимание:

1. Замечания к оформлению диссертационной работы. Отсутствие в главе Введение ряда пунктов: методология и методы исследования, личный вклад автора, степень достоверности и апробация работы, публикации, структура и объем диссертации. Нет общего названия литературного обзора и нумерации рисунков. Отсутствие в списке сокращений условного обозначения E, широко используемого в литературном обзоре. Приведение в главе Обсуждение результатов таблиц корреляций ^1H - ^{13}C в эксперименте НМВС выглядит излишним.

2. В литературном обзоре на стр. 14 отмечено, что 5,8-дигидроксипроизводные 1,4-нафтохинона с трудом вступают в реакции с (алкил)аминми, но приведенные на страницах 17-18 примеры взаимодействия нафтазарина с первичными, вторичными аминами, протекающие при комнатной температуре с образованием продуктов с высокими выходами, противоречат озвученному утверждению.

3. В литературном обзоре (стр. 15) написано, со ссылкой на работу 61, что метокси нафтазарин в реакции с аммиаком дает 8-аминоюглон с выходом 15% и продукты его превращения по двойной связи хиноидного ядра и по карбонильной группе при С-4. В

обсуждение результатов (стр. 41) при обработке 2-метоксинафтазарина водным раствором аммиака получали исключительно 8-аминоуглон с выходом близким к количественному. Из работы не ясно чем обусловлено это различие.

4. Дискуссионным представляется правомерность использования алкенилгидроксихинона **176** в модельном эксперименте для утверждения о необратимости конверсии **173a–c** в **174a–c** в использованных условиях кето-енольной реакции. Отсутствие для него продукта межмолекулярной реакции Дильса-Альдера может быть обусловлено стерическими препятствиями, создаваемые этильным заместителем в диенофиле, отсутствующие в рассматриваемых соединениях (стр. 61).

5. Любое новое синтезированное соединение должно быть описано и охарактеризовано всеми основными физико-химическими методами исследования, применяемыми в органической химии и позволяющими однозначно установить его строение и определить свойства. Поэтому обращает внимание отсутствие в экспериментальной части спектров ЯМР ^{13}C для соединений **66**, **80a**, **80b**, **83a**, **83b**, **83c**, **83d**, **83f**, **83g**, **100c**, **130**, **140**, **155**, **156**, **157** и масс-спектра или элементного анализа для соединений **106**, **101** и **175a**.

6. Текст диссертации содержит небольшое число опечаток и неточностей: глава 2.2 заканчивается соединением под номером **106**, следующая глава начинается с соединения под номером **129**; вместо азотистоводородной кислоты азид натрия (стр. 91-92); согласно схеме 23 в место согласно схеме 21 (стр. 29); в схеме 21 не правильное направление стрелки превращения соединения **70** в **71**; в тексте Na_2S_2 (стр. 30); схема 25 является рисунком; опечатка в название соединения - 8-амино-5-гидрокси-3,6-диметил-2,7-диметокси-1,4-нафтохинон **98a** (стр. 81). Ошибки в нумерации соединений: аминогидроксинафтазарина **105** (стр. 47); **103**→**104**→**105b** (стр. 47), 2-амино-3,5,6,7,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона **159** (стр. 55); эхинамины А **1a**, В **1b**, спинамин Е **2** (стр. 67); этилэтоксипиназарина **73c** (стр. 78); 2,3,6-триметокси-7-этил-1,4-нафтохинона **69** (стр. 87); 5,8-дигидрокси-2-метокси-1,4-нафтохинона **52** (стр. 92); 2-амино-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинон **3** (стр. 93).

Заключение. Указанные замечания не влияют на общую высокую оценку диссертационной работы Мельман Г.И. Рассмотренная работа представляет самостоятельное исследование и имеет логически завершенный вид, весь материал тематически однороден. Исследование выполнено на современном экспериментальном и теоретическом уровне. Основные научные положения доказаны, а выводы диссертации не вызывают сомнений, работа хорошо иллюстрирована и изложена ясным языком.

Считаю, что диссертационная работа Мельман Г.И. является наукоемким и полноценным научным исследованием, результаты которой обладают научной новизной и представляют существенный интерес для специалистов занимающихся разработкой подходов и методов синтеза аминогидросинафтазаринов и их аналогов и по полноте решенных задач соответствует критериям, изложенным в пунктах 9-14 “Положения о присуждении ученых степеней”, утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор достоин присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

д.х.н. (специальность 02.00.03 – органическая химия)

ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии

Отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

раб тел.: (383)3308533; khariton@nioch.nsc.ru

15.11.2019

Харитонов Юрий Викторович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

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

Телефон:(383)330-88-50,Факс: (383)330-97-52

e-mail: benzol@nioch.nsc.ru

Подпись в.н.с., д.х.н. Харитонova Юрия Викторовича удостоверяю:
ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН
кандидат химических наук

Бредихин Роман Андреевич

