ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 005.005.01 НА БАЗЕ ТИХООКЕАНСКОГО ИНСТИТУТА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Г.Б. ЕЛЯКОВА ДВО РАН ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 3 декабря 2019 г. № 11

О присуждении **Мельман Галине Ивановне**, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез аминогидроксинафтазаринов - пигментов иглокожих и их аналогов» по специальности 02.00.03 – «органическая химия» принята к защите «1» октября 2019 г., протокол № 9 диссертационным советом Д 005.005.01 на базе Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (далее ТИБОХ ДВО РАН; 690022, г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159; приказ № 105/нк от 12.04.2012 г.).

Соискатель Мельман Галина Ивановна, 1980 года рождения, работает младшим научным сотрудником лаборатории органического синтеза природных соединений ТИБОХ ДВО РАН.

В 2003 году соискатель окончил Дальневосточный государственный университет.

В 2006 году соискатель окончил аспирантуру при ТИБОХ ДВО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории органического синтеза природных соединений ТИБОХ ДВО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук Ануфриев Виктор Филиппович, заведующий лабораторией органического синтеза природных соединений ТИБОХ ДВО РАН.

Официальные оппоненты:

Харитонов Юрий Викторович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и

Жидков Максим Евгеньевич, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии Школы естественных наук Дальневосточного федерального университета, дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург, в своем положительном заключении, подписанном Русиновым Владимиром Леонидовичем, чл.-корр. РАН, доктором химических наук, зав. кафедрой органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института УрФУ и Копчуком Дмитрием Сергеевичем, доктором химических наук, младшим научным сотрудником кафедры органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института УрФУ, указала, что диссертационная работа является законченным научным исследованием, отличается научной новизной, выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне, соответствует требованиям действующего положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней.

Соискатель имеет 18 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 12 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях 8, в которых вклад автора является определяющим, среди них наиболее значимые работы:

1. Synthesis of echinamines A and B, the first aminated hydroxynaphthazarins produced by the sea urchin *Scaphechinus mirabilis* and its analogues. N. D. Pokhilo, M. I. Shuvalova, M. V. Lebedko, G. I. Sopelnyak, A. Ya. Yakubovkaya, N. P. Mischenko, S. A. Fedoreyev, V. Ph. Anufriev. *J. Nat. Prod*., 2006, Vol.8. P. 1125-1129.

2. Unexpected conversion of echinochrome to brominated spinochrome D. Synthesis of 2-amino-3,6,7-trihydroxynaphthazarin produced by the sea urchins *Strongylocentrotus nudus* and *Psammechinus miliaris.* G. I. Melman, K. L. Borisova, N. D. Pokhilo,V. V. Makhankov, V. Ph. Anufriev. *Tetrahedron Letters*, 2016. Vol. 57. P. 736-738.

3. Synthesis of polyhydroxylated aminonaphthazarins related to natural pigments. G. I. Melman, N. D. Pokhilo, L. N. Atopkina, V. A. Denisenko, V. Ph. Anufriev. NPC. 2018. Vol. 13, No 2, P. 181-184.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Профессор кафедры биологии, химии и экологии Красноярского государственного педагогического университета им. проф. В.П. Астафьева д.х.н. Горностаев Л. М. отметил, что предложен механизм превращения диметил- или диэтоксиспиназарина в изохинолинтрионы при аммонолизе исходных веществ, включающий эпоксидирование промежуточных аминогидроксинафтазаринов кислородом воздуха, в связи с чем возникает вопрос о проведении таких реакций в инертной атмосфере.

2. Научный сотрудник лаборатории азотистых соединений Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН к.х.н. Журко И.Ф. выразил некоторое недоумение тем фактом, что изначально выделенным из природного сырья аминогидроксинафтазаринам приписываются определенные структуры исключительно на основании данных хроматомасс- и УФ-спектроскопии. По мнению автора отзыва предполагаемые структуры, не подкрепленные достаточно убедительными доказательствами, могли оказаться ошибочными, но адресует этот вопрос к исследователям, занимавшимся пигментами иглокожих до автора. Возник вопрос о соотношении эхинаминов А и В образующихся при воздействии на эхинохром А NH_3*H_2O. Рекомендовано не выносить в качестве самостоятельного вывода обнаружение цитостатических свойств у одного из синтезированных автором соединений, поскольку эти данные не имеют непосредственного отношения к специальности.

3. Руководитель научного направления «органическая, биоорганическая и медицинская химия» Самарского национального исследовательского университет им. академика С.П. Королева, заслуженный деятель науки и техники РФ, профессор, д.х.н. Пурыгин П.П. отметил, что в работе существенных недостатков не имеется, но желательно было бы привести данные по прогнозу их спектра биологической (в том числе фармакологической) активности в программе PASS Online. Также крайне желательно было бы проведение квантовохимических расчетов предполагаемых механизмов реакций для различных путей превращения реактантов в продукты, чтобы объяснить

возможность или невозможность образования соответствующих соединений в исследованных реакциях.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются компетентными специалистами в данной области исследований, что подтверждается их публикациями. Выбор ведущей организации основан на том, что в ней проводятся работы по синтезу азотсодержащих органических соединений и изучению их свойств.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований впервые осуществлен полный синтез 3-амино-2,5,6,8-тетрагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона (эхинамина A) и 2-амино-3,5,6,8-тетрагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона (эхинамина B), 2-амино-3,5,6,7,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинамина E) – метаболитов морских ежей *Scaphechinus mirabilis*, *Strongylocentrotus nudus* и *Psammechinus miliaris*, а также 6-аминоаналога эхинохрома A, аминоаналогов спинохрома D и этилмомпаина. Ключевой стадией в разработанных автором синтезах являлась реакция замещения атомов галогена на азидогруппу. Впервые показано, что в условиях фотохимического бромирования эхинохром A конвертируется в бромпроизводное спинохрома D, удобный субстрат в синтезе спинамина E, а 2-гидрокси-3-этилнафтазарины – в производные бензо[*g*]хромендиона. Найдено, что 6(7)-(ди)алкил- и 6(7)-(ди)алкоксипроизводные 2,3-дигидроксинафтазарина при обработке водным аммиаком дают производные 5,8-дигидроксиизохинолино-1,3,4(2*H*)-триона, а эхинохром A превращается в смесь природных эхинаминов A и B. Установлено, что направление реакции 5,8-дигидрокси-(поли)метокси-1,4-нафтохинонов с водным раствором аммиака определяется состоянием прототропного равновесия компонентов смеси и донорным влиянием метоксигрупп.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что полученная совокупность новых экспериментальных данных по превращениям гидрокси(метокси)нафтазаринов дополняет теоретические представления об их реакционной способности при взаимодействиях с аммиаком, азидом натрия,

азотистоводородной кислотой и бромом. Исследование вносит вклад в разработку методов направленного синтеза функциональных производных 1,4-нафтохинона, в том числе и природных аминогидроксинафтазаринов, обладающих биологической активностью. Это открывает возможности для дальнейшего изучений взаимосвязи структура – биологические свойства, синтезированных соединений.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что целенаправленный синтез 3-амино-2,5,6,8-тетрагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона (эхинамина A), 2-амино-3,5,6,8-тетрагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона (эхинамина B), 2-амино-3,5,6,7,8-пентагидрокси-1,4-нафтохинона (спинамина E) позволил установить точное расположение заместителей в эхинаминах A, B и спинамине E – метаболитов морских ежей, обладающих различной биологической активностью. Синтез аминоаналогов спинохрома D, этилмомпаина, (поли)гидрокси(метокси)нафтазаринов позволяет пополнить коллекцию аминозамещенных нафтазаринов и упрощает идентификацию биологически активных веществ при последующем поиске их в природных объектах. Обнаруженная соискателем конверсия 3-алкил-2-гидроксинафтазаринов в производные бензо[g]хромендиона имеет важный потенциал, поскольку открывает путь к синтезу нового класса соединений.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что в процессе выполнения экспериментальной работы были широко использованы современные методы анализа структуры полученных продуктов. Это позволило сделать надежные выводы об их структуре. Полученные экспериментальные данные объективно оценены автором, выводы обоснованы и соответствуют целям и задачам, сформулированным в работе. Выдвигаемые на защиту положения согласуются с представлениями современной теоретической органической химии.

Личный вклад соискателя состоит в наработке исходных соединений, планировании и проведении ключевых химических экспериментов по синтезу природных нафтохинонов и их аналогов, анализе спектральных данных и

установлении строения вновь полученных соединений. Соискатель активно участвовал в подготовке, обсуждении, написании и оформлении основных публикаций по выполненной работе.

На заседании 3 декабря 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Мельман Г.И. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **16** человек, из них **7** докторов наук, участвовавших в заседании, из **23** человек, входящих в состав совета, проголосовали: за **16**, против **нет**, недействительных бюллетеней **нет**.

Председатель диссертационного совета
Стоник Валентин Аронович

Ученый секретарь диссертационного совета
Черников Олег Викторович

3 декабря 2019 г.