

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Фоминых Ольги Игоревны «Реакции 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Синтез новых соединений, потенциально обладающих биологической активностью, является приоритетной задачей органической химии. Актуальность исследований в области синтетических и природных производных 1,4-нафтохинона обусловлена тем, что многие из них обладают различными видами биологической активности. Природные витамины группы К (филлохинон и менахинон) необходимы для синтеза белков, обеспечивающих нормальный уровень коагуляции крови. Их синтетические заменители 2-метил-1,4-нафтохинон (менадион), а также его бисульфитное производное (викасол) используются в аналогичных целях. Среди гетероциклических производных 1,4-нафтохинона найдены нафтоотриазолы, проявляющие противоопухолевую активность. 1-R-4,9-Диоско-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксиды, а также продукты их оксимирования, обладают выраженной цитотоксической активностью. 1,4-Нафтохиноны, конденсированные по положениям 2,3 с пиррольным фрагментом, проявляют антипролиферативную активность.

Таким образом, работа Фоминых Ольги Игоревны, направленная на исследование взаимодействий 1,4-нафтохинонов и их производных (2-R-амино-1,4-нафтохинонов) с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом, а также изучение химических свойств и биологической активности получаемых продуктов, безусловно, является актуальной.

Диссертация Фоминых О.И. изложена на 120 страницах, содержит 25 рисунков, 78 схем и 2 таблицы. Работа включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список цитируемой литературы (130 литературных источников). Основные результаты, представленные в диссертации, изложены в 4 статьях, а также в тезисах 9 докладов, представленных на конференциях различного уровня.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, формулирует цели исследования, подтверждает научную новизну проводимых и выполненных в рамках диссертационной работы исследований.

Литературный обзор, представленный в диссертационной работе, состоит из двух частей, в которых автор обсуждает основные синтетические подходы к синтезу азотистых гетероциклов на основе 2-R-амино-3-X-1,4-нафтахинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов, отмечая биологическую активность получаемых соединений. В обзоре рассмотрен широкий круг реакций. Завершает обзор Заключение, в котором автор отмечает широкий спектр биологической активности получаемых соединений и делает вывод о перспективности и актуальности исследований, представленных в последующих главах.

В первой части главы Обсуждение результатов автор рассматривает особенности взаимодействия 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином) в различных условиях. Автором установлен основной продукт, образующейся в результате взаимодействия нингидрина с 1,4-нафтохиноном, предложен обоснованный механизм реакции. Однако значительно больший интерес представляет реакция нингидрина с 2-R-амино-1,4-нафтохинонами, приводящая, в зависимости от условий проведения реакции, к образованию новых, ранее не известных гетероциклических соединений - 5-R-4b,11b-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)трионов или 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)трионов. Структура полученных соединений была установлена с привлечением ИК-, УФ-, ЯМР (^1H , ^{13}C) спектроскопии, масс-спектрометрии, данных рентгеноструктурного анализа. В ряде случаев, для уточнения структуры привлекались методы двумерной (HMBC, HSQC) ЯМР спектроскопии. Проведен тщательный анализ полученных спектральных данных. Таким образом, структуры описанных соединений можно считать достоверно установленными. Автором также была исследована кинетика превращения 5-R-4b,11b-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)трионов в 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)трионы. Проведенные исследования подтвердили предложенный ранее механизм превращения. Была исследована термическая стабильность 5-R-4b,11b-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)трионов, а также превращения 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)трионов под действием нуклеофилов.

В заключительной части работы Ольга Игоревна представляет данные по антипролиферативной активности ряда новых соединений, полученные совместно с ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России. Исследования были проведены на линиях опухолевых клеток человека HCT116 и K562 (аденокарцинома

толстой кишки и хронический миелоидный лейкоз), а также на неопухолевых фибробластах. Представленные результаты позволяют считать некоторые соединения перспективными для дальнейших исследований их противоопухолевой активности *in vivo*.

Раздел Экспериментальная часть содержит подробное описание экспериментальных процедур, что не оставляет сомнения в достоверности полученных результатов, представленных в предыдущих главах.

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

К диссертационной работе имеется незначительное число замечаний.

К сожалению, в диссертации встречаются опечатки и неточности. Так на стр. 14 автор пишет «барбитуровые соли 24»....схема 14. Но соединение 24 на схеме 14 никакого отношения к производным барбитуровой кислоты не имеет. На стр. 15 автор, перечисляя природные соединения, содержащие имидазольный остаток, почему-то упоминают биотин, который имидазол не содержит. На стр. 41 рис.5 на самом деле таблица. На стр. 42 в названии рисунка «Спектр ЯМР ^{13}N ...». На стр. 43 и далее при описании двумерных спектров автор пишет «Изогнутыми обоюдоострыми стрелками отмечены коррелирующие атомы углерода и водорода». А что тогда отмечаю прямые (не изогнутые) обоюдоострые стрелки? На стр. 67, последний абзац, не понятно, почему автор ожидал ацетилирование по амидной, а не по гидроксильной группе?

Однако данные замечания ни в коей мере не затрагивают суть диссертационной работы и не снижают её научной значимости.

В целом диссертацию характеризует высокий научный уровень. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных методов исследования. Основные результаты являются новыми, представляющими значительный научный и, в ряде случаев, при продолжении дальнейшего исследования биологической активности, практический интерес. Достоверность результатов и их интерпретация не вызывают сомнения. Структуры полученных в рамках работы соединений подтверждены необходимым набором современных спектральных методов.

Автореферат в полном объеме отражает содержание работы.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Фоминых Ольги Игоревны «Реакции 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом», представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития подходов к синтезу новых химических соединений, потенциально обладающих широким спектром биологической активности.

Представленная диссертация полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор, Фоминых Ольга Игоревна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Официальный оппонент: Сильников Владимир Николаевич, доктор химических наук (специальность 02.0010 – Биоорганическая химия), главный научный сотрудник, заведующий лабораторией Органического синтеза. E-mail silnik@niboch.nsc.ru; тел.: +79059308185

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8; Тел. (383) 363-51-50; Веб-сайт <http://www.niboch.nsc.ru> ; Email kms@niboch.nsc.ru

17.06.2020



Сильников В.Н.

Подпись Сильникова В.Н. заверяю
Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН



Истряков П.Е.