

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

**Поздняковой Ольги Васильевны**

**«СИНТЕЗ ПИРРОЛОХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ  
3-НЕЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОИНДОЛОВ»,**

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

### **Актуальность темы диссертации.**

Многие конденсированные производные индола обладают высокой биологической активностью; они способны подавлять рост раковых клеток, оказывать влияние на рост и развитие грибов, а некоторые из них обладают и антимикробной активностью. По этой причине большой интерес представляют пирролохинолины, сочетающие в своих молекулах два фармакофорных фрагмента: индольный и хинолиновый. Наиболее ярким примером биологической ценности производных пирролохинолинов является новый витамин, кофермент некоторых природных дегидрогеназ – PQQ, представляющий собой по химической структуре трициклический *o*-хинон-2,7,9-трикарбоксо-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-4,5-дион. Пирролохинолиновые аналоги PQQ могут быть применены как антиоксиданты или как окислительно-восстановительные коферменты в ферментных системах. Актуальность исследований в области синтеза в ряду пирролохинолинов сомнений не вызывает.

Диссертационная работа О.В. Поздняковой посвящена разработке методов синтеза пирролохинолинов. Автор предприняла систематическое изучение реакций 4-,5-,6-аминоиндолов с  $\beta$ -дикетонами и  $\beta$ -кетоксидами, а также последующей циклизации образующихся продуктов конденсации в производные пирролохинолинов.

## **Общая структура работы**

Диссертация изложена на 119 страницах, включает введение, литературный обзор, раздел обсуждения результатов, экспериментальную часть, выводы и приложения. Она содержит 24 таблицы и 7 рисунков. Список использованной литературы содержит 81 библиографическое название.

## **Литературный обзор**

Литературный обзор посвящен синтезу и химическим свойствам индолов со свободным положением 3. Обзор является компактным (24 стр., 60 литературных источников), но содержательным. Обсуждены не только классические методы синтеза производных индола – методы Фишера и Бишлера-Мелау, но и методы, развиваемые в последние годы, например, циклизация производных 2-алкиниланилинов, катализируемая соединениями меди.

## **Новизна проведенных исследований и полученных результатов**

В ходе выполнения диссертационной работы О.В. Позднякова получила ряд новых научных результатов. Наиболее интересными представляются следующие.

1. Получена серия 4-,5-,6-нитро- и аминоиндолов - исходных соединений для систематического сравнительного изучения особенностей синтеза пирролохинолинов, несодержащих заместителя в положении 3 пиррольного кольца.
2. Изучены реакции 4-, 5- и 6-аминоиндолов, несодержащих заместителя в положении 3 пиррольного кольца, с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями (ацетилацетоном и дибензоилметаном) и  $\beta$ -кетозфирами (метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты, щавелевоуксусным эфиром). Установлено, что все исследуемые амины реагируют как с  $\beta$ -дикетонами, так и с  $\beta$ -кетозфирами с образованием



соответствующих индолиленаминов независимо от положения аминогруппы и характера  $\alpha$ -пиррольного заместителя. Продукты взаимодействия дикетосоединений по положению 3 индольного фрагмента не обнаруживаются.

3. Отмечена существенно более низкая реакционная способность 4-аминоиндолов по сравнению с 5- и 6-аминоиндолами, что автор связывает с различием в основности указанных аминоиндолов.
4. Разработаны методы направленной гетероциклизации енаминов в соответствующие пирролохинолины со свободным положением 3 пиррольного кольца – структурных аналогов витамина PQQ. Установлено, в частности, что индолил-5-енамины в условиях кислотного катализа легко превращаются только в ангулярные пирролохинолины, а енаминокетоны, полученные из замещенных 6-аминоиндолов со свободным положением C(3) индола, вообще не удается превратить в пирролохинолины. При этом высказана гипотеза о двойном протонировании индолиленаминокетонов в условиях циклизации.
5. На основе значений эффективных зарядов на атомах углерода в различных структурах енаминов, полученных в результате квантово-химических расчетов, дано объяснение неоднозначного поведения в реакциях циклизации при синтезе пирролохинолинов в различных условиях.
6. Автор уделила значительное внимание установлению строения продуктов конденсации различных аминоиндолов с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями. Для всех продуктов получены данные об их енаминокетонном строении. Особо следует отметить результат изучения состава реакционной массы, полученной после нагревания смеси амина **28** и дибензоилметана. Из этой реакционной массы с небольшим выходом выделено соединение **51**, которому

согласно спектральным данным приписана иминопенольная структура, имеющая *cis*–S–*cis* строение.

### **Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики**

1. Разработанные методы синтеза пирролохинолинов дали возможность получить серию новых труднодоступных ранее функционально замещенных конденсированных гетероциклических структур, сочетающих хинолиновый и 3-незамещенный в пиррольном кольце индольный фрагменты, перспективных для поиска фармакологически активных соединений.
2. Предложенный квантово-химический расчет эффективных зарядов на атомах углерода енаминов дает возможность для предварительной оценки возможного использования 4-,5- и 6-аминоиндолов со свободным положением 3 пиррольного кольца для синтеза пирролохинолинов.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений**

Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает, поскольку для идентификации новых соединений автор грамотно применил комплекс физико-химических методов: квантовохимические расчеты, рентгеноструктурный анализ, методы электронной спектроскопии и спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ , масс-спектрометрия, элементный анализ,

### **Замечания**

1. Автор получила значительный ряд енаминов, которые часто являются полезными интермедиатами органического синтеза, однако лишь в минимальной степени оценила их синтетический потенциал.
2. На стр. 56 диссертации автор пишет: «Из реакционной массы, полученной после нагревания смеси амина **27** (5-амино-1,7-диметил-2-



фенилиндол) и дибензоилметана выделено (с небольшим выходом) соединение **51**, которому согласно спектральным данным приписана иминоенольная структура с *цис* –S– *цис* строением. Об этом свидетельствует отсутствие сигнала N-H в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Однако, в таблице 4 на стр. 53 для соединения 51 приведен спектр ЯМР, в котором отмечается наличие NH-группы и отсутствие OH-сигнала, что соответствует кето-, а не енольной форме.

3. Автор грамотно идентифицирует полученные органические соединения, приводит данные масс-спектров, спектров УФ и  $^1\text{H}$  ЯМР, а также данные анализа элементного состава. Однако, для ряда соединений отсутствуют как собственные физико-химические характеристики, так и литературные – например, для соединений 8 и 16.
4. В текстах и диссертации, и автореферата встречаются опечатки и неудачные выражения, однако их не очень много и они не мешают чтению текстов.

### **Заключение по диссертационной работе в целом**

Отмеченные недостатки и замечания касаются оформления работы и не ставят под сомнение полученные в ней результаты и выводы. В целом, диссертация Поздняковой Ольги Васильевны представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют значение для разработки методов синтеза новых производных пирролохинолинов. По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, обоснованности научных положений и выводов, достоверности и практической значимости полученных результатов представленная работа удовлетворяет всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатской диссертации на соискание учёной степени кандидата наук.

