

О Т З Ы В

официального оппонента
на диссертацию
Поздняковой Ольги Васильевны

**«Синтез пирролохинолинов на основе
3-незамещённых аминокетониндолов»,**
представленную на соискание учёной степени
кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия

Рецензируемая работа выполнена в ФГБОУ ВПО Мордовском государственном педагогическом институте имени М.Е. Евсевьева и продолжает многолетние исследования, посвящённые изучению химии индола и его производных. Она посвящена актуальной проблеме современной органической химии – разработке новых методов синтеза гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью. Хорошо известно, что многие производные индола обладают заметно выраженным физиологическим действием на живые организмы. Поэтому представляется оправданным решение автора синтезировать новые пирролохинолины – аналоги PQQ - кофермента ряда природных дегидрогеназ.

Структура диссертации традиционна, она включает введение, литературный обзор, экспериментальную часть, обсуждение полученных результатов, выводы и список литературы. В литературном обзоре рассмотрены методы синтеза 3-незамещённых индолов и их химические свойства. Он достаточно актуален (из 64 ссылок 28 на статьи последних 15 лет), написан хорошим языком и позволяет получить представление о состоянии исследований в этом разделе химии.

В качестве основной реакции О.В. Позднякова выбрала реакцию 4-, 5-, 6-аминоиндолов со свободным положением 3 с β -дикетонами и β -кетозфирами. Для этого автор вначале по реакции Фишера синтезировала

2,5-диметил- и 5-метил-2-фениллиндолы, которые путём нитрования были превращены в соответствующие нитроиндолы. Восстановление этих соединений гидразингидратом привело к искомым 3-незамещённым 4-, 5-, 6-аминоиндолам. При взаимодействии данных веществ с β -дикетонами и β -кетозэфирами гладко образуются индолиленамины. Диссертант показала, что в реакции 6-аминоиндолов с β -дикетонами образуются енамины, существующие в растворе в ДМСО- d_6 , по данным 1H ЯМР, исключительно в Z-форме. В случае реакции с β -кетозэфирами наблюдается возникновение смеси Z- и E-изомеров в соотношении 4:1 или 1.5:1 (для N-метилированного аналога). Реакция 5-аминоиндолов с β -дикетонами и β -кетозэфирами приводит к енаминам, имеющим только Z-конфигурацию. Аналогичное строение имеют енамины, полученные из 4-аминоиндолов.

Во второй части работы, вызывающий наибольший интерес, представлен разработанный автором метод гетероциклизации 3-незамещённых индолиленаминокетонов и индолиленаминокетозэфиров в трициклические структуры пирролохинолинов. Указанная циклизация протекает неоднозначно для изомерных аминоиндолов.

Было установлено, что в реакцию не вступают индолил-6-енаминокетоны: проведение процесса как в кислых, так и в термических условиях не приводит к пирролохинолинам. В отличие от енаминокетонов, индолил-6-енаминокетозэфиры при кипячении в дифениле (280 °C) легко превращаются в пирроло[2,3-f]хинолины с угловым сочленением колец. Отмечу, что с помощью метода 1H ЯМР автор зафиксировала образование смеси γ -хинолоновой и гидроксихинолиновой форм в соотношении 1:1 для индолил-6-енаминокетозэфиров, синтезированных из щавелевоуксусного эфира. Для объяснения полученных экспериментальных данных диссертант привлекает метод квантово-химических расчётов эффективных зарядов на атомах протонированных и непротонированных форм индолиленаминокетонов и индолиленаминокетозэфиров (метод PM3 и пакет прикладных программ GAMESS). При этом постулируется электрофильный

механизм реакции замыкания цикла. Этот же метод используется для интерпретации результатов реакции циклизации индолил-5-енаминов и индолил-4-енаминов.

Индолил-5-енаминокетоны на основе ацетилацетона в условиях кислотного катализа (трифторуксусная кислота) образуют ангулярные пирролохинолины, то есть реакция замыкания цикла происходит только по положению 4 индольного цикла, хотя возможно также образование изомерных пирролохинолинов с линейным сочленением колец. Индолил-5-енаминокетоны, полученные из дибензоилметана, не вступают в эту реакцию ни в кислых, ни в термических условиях. Аналогичные ангулярные пирролохинолины образуются из индолил-5-енаминокетоэфиров. Полученные результаты представляются важными и интересными с точки зрения обсуждения направления реакции циклизации. Оказалось, что для индолил-5-енаминокетоэфиров не подходит объяснение, связанное с величинами эффективных зарядов на атомах. В этом случае образование ангулярных, а не линейных пирролохинолинов автор связывает с пространственным влиянием метильной группы в положении 7.

Интересно, что 1-метил-2-фенилиндол-4-енаминокетоэфир на основе метилового эфира ацетоуксусной кислоты легко циклизуется в термических условиях в ангулярный пирролохинолин, а этот же индол с фрагментом диэтилового эфира щавелевой кислоты остаётся совершенно инертным в этой реакции. Строение образовавшегося пирролохинолина чётко доказано с помощью спектроскопии ПМР, а существенное различие в поведении указанных двух енаминов объяснено заметным отличием величин эффективных зарядов на атомах углерода, вступающих в реакцию.

В целом можно сделать заключение, что соискатель провёл большое систематическое исследование в области химии пирролохинолинов.

Строение новых синтезированных соединений (всего около 60) доказано комплексом спектральных методов (ЯМР ^1H , УФ- и масс-спектрами), подтверждено данными элементного анализа и не вызывает

сомнений. Принципиальных недостатков в рецензируемой работе нет. Однако следует сделать несколько замечаний.

1. Поскольку метод квантово-химических расчётов PM3 величин эффективных зарядов атомов углерода является основным для объяснения направления реакции гетероциклизации, необходимо было в работе дать подробное описание этого метода, его возможности и ограничения.
2. Образование исключительно ангулярных пирролохинолинов из 7-метилиндолил-5-енаминов автор объясняет пространственным влиянием метильной группы. В енаминах 58 и 59 (стр. 85) эта группа отсутствует, однако направление циклизации остаётся прежним.
3. Хотелось бы видеть в работе какие-либо данные о биологической активности синтезированных соединений (реальной или прогнозируемой).
4. Основная цель работы – синтез пирролохинолинов, поэтому в литературном обзоре следовало бы привести раздел, касающийся методов получения этой гетероциклической системы.

Высказанные замечания не изменяют общей положительной оценки работы.

Диссертация О.В. Поздняковой является завершённой научно-исследовательской работой, в ней отражено решение задачи, имеющей важное значение для химии гетероциклических соединений – разработаны новые удобные препаративные методы синтеза новых производных 3-незамещённых пирроло[2,3-h]-, [3,2-f]-, [2,3-f]хинолинов, выявлено необычное поведение ряда индолил-6-енаминокетонов в реакции циклизации.

Автореферат, научные публикации, а также доложенные на научных конференциях материалы полностью отражают основное содержание работы.

Материалы рецензируемой работы могут быть использованы в лабораториях, ведущих исследования в области химии азотсодержащих гетероциклических соединений: ИОХ имени Н.Д. Зелинского РАН, ИОХ СО РАН, РУДН, МГУ.

На основании изложенного считаю, что диссертационная работа Поздяковой Ольги Васильевны «Синтез пирролохинолинов на основе 3-незамещённых аминокиндолов» по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Профессор кафедры физической и органической химии

РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева,

доктор химических наук по специальности

02.00.03-органическая химия

02 июня 2015 г.

Адрес: 127550, Москва, Тимирязевская ул, 49.

e-mail: prjevalski@mail.ru

Тел.: 8 (495) 976-16-39

 Н.М. Пржевальский

Подпись Н.М. Пржевальского заверяю:



Специалист УМО ИОХИ И.И. Панин