

## О Т З Ы В

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**

Диссертационная работа О.И. Фоминых представляет собой существенный вклад в развитие химии хиноидных соединений, конкретно в такую ее область, как химия 1,4-нафтохинонов. Хотя история развития этой химии насчитывает не менее 150 лет, во все времена появляются новые идеи, способствующие ее дальнейшему прогрессу.

Это наглядно продемонстрировано в обсуждаемом диссертационном исследовании.

Идея изучения реакций 1,4-нафтохинона и его замещенных с нингидрином оказалась весьма плодотворной. Коммерчески доступный нингидрин является замещенным инданом с четырьмя функциональными группами, что делает его привлекательным для использования в органическом синтезе в качестве строительного блока. Химия нингидрина развита несравненно слабее, чем химия 1,4-нафтохинона и его замещенных, и ранее реакции этих субстратов с нингидрином не изучались. Исследования в этом направлении принесли очень интересные результаты, которые и определяют в значительной мере актуальность проведенных исследований. Действительно, полученные в результате взаимодействия 1,4-нафтохинона и его замещенных с нингидрином сложные полициклические соединения и продукты их дальнейших трансформаций представляют значительный интерес в качестве перспективных антимикробных, цитотоксических, ферментингибирующих и прочих агентов.

О.И. Фоминых пришлось столкнуться со сложными проблемами при установлении структуры полученных полициклических продуктов, особенно в случае реакций 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов и 2(3)-алкиламиноюглонов с нингидрином. Например, в спектрах ЯМР<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C такого соединения, как 5-*n*-бутил-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*b*H)-трион (**8в**), необходимо было правильно отнести резонансные сигналы 19-ти атомов водорода и 23-х атомов углерода соответственно. С этой и другими подобными задачами О.И. Фоминых успешно справилась. Значительная трудность заключалась также в составлении названий полученных продуктов в соответствии с правилами ИЮПАК. Однако главная сложность заключалась в интерпретации механизмов выполненных автором реакций. В случае реакций 1,4-нафтохинона и юглона с нингидрином была изложена версия механизма этих

реакций, представленная Схемой 2. Механизмы реакций, чаще всего, дают нам повод для острых дискуссий. На мой взгляд интермедиаты типа **(4a,б)** в этой схеме не стоило изображать в 1,4-дигидроксинафталиновой форме, так как непонятно, каким образом происходит далее отщепление молекулы воды с образованием оксетанового интермедиата типа **(5a,б)**. Приемлемо было бы изобразить интермедиат **(4a,б)** в таком виде, где в положении 1 нафтохинонового ядра стоит C=O группа, а в положении 3,4 енольная группировка. Тогда становится понятным, почему атака со стороны нуклеофильной енольной группировки этого интермедиата на электрофильный центр C(2) нингидринового фрагмента протекает с отщеплением молекулы H<sub>2</sub>O и образованием оксетанового интермедиата **(5a,б)**, в котором нафтохиноновый фрагмент находится в форме 2,3-дигидро-1,4-нафтохинона. В результате енолизации C=O группы в положении 4 образуется интермедиат типа **(6a,б)**, содержащий напряженный оксетановый цикл. Последующие сдвиги электронных плотностей енольной группировки в положениях 3,4 приводят к раскрытию C(2)-O связи интермедиата **(6a,б)** и образованию конечных продуктов типа **(3a,б)**.

Еще более интересным является механизм образования 5-алкил-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионов типа **(8a-ж)**. Автор, к сожалению, не дал какой-либо интерпретации этого механизма.

Реакция любого 2-алкиламино-1,4-нафтохинона, например, **(7б)**, с нингидрином **(2)** начинается, несомненно, с атаки свободной электронной пары атома азота на электрофильный атом углерода C=O группы нингидрина. В образовавшемся интермедиате **A** дальнейшие трансформации протекают таким же образом, как происходит реакция 1,4-нафтохинона **(1)** с нингидрином **(2)**, приводящая к образованию 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-индено-2-ил)-1*H*,4*H*-нафталин-1,4-диона **(3a)**. Атака свободной электронной пары атома кислорода одной из OH-групп интермедиата **A** на атом C(2) хиноидного ядра, которую можно рассматривать как 1,4-присоединение нуклеофила к α,β-енону, должна привести к пентациклическому интермедиату **B**, содержащему енольную группировку в положениях 3,4 хиноидного ядра. Последующая атака со стороны электронных плотностей этой группировки на электрофильный центр C(2) нингидринового фрагмента интермедиата **B**, сопровождающаяся отщеплением молекулы воды, должна привести к образованию гексациклического интермедиата **C**, содержащего оксетановый цикл. Раскрытие этого напряженного цикла в результате смещения электронной плотности C(3)-H связи дигидрохиноидного цикла интермедиата **C** приведет к образованию конечного пентациклического продукта **(8б)**.

При внимательном прочтении текста автореферата диссертации, в том числе списка всех публикаций автора, появляется ряд вопросов:

1. Почему в диссертации ничего не сказано о результатах реакций 1,2-нафтохинонов с нингидрином, которые рассматривались в материалах доклада на Всероссийской конференции в 2019 году (№ 5 из списка тезисов докладов)? В сравнительном плане по отношению к реакциям 1,4-нафтохинонов это было бы весьма интересно.
2. Что означают реакции  $1 \rightarrow 7$  (стр. 14) или полупревращения  $1 \rightarrow 7$  (стр. 15)?
3. Почему в статье авторов, опубликованной в 2020-м году в журнале «Химия гетероциклических соединений», одному из соединений типа (8) приписано такое название: *6b,11b*-дигидрокси-12-толил-11*b*,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трион? Оно сильно отличается от названий соединений типа (8), приведенных в автореферате диссертации. Почему в этом соединении используется такая странная нумерация атомов? Конечно, в названии допущена ошибка. Кетогруппы находятся в положениях 1,6,7, а не 5,6,7. Но главное, бензольное ядро может быть аннелировано с индольной базовой структурой только по грани *f*, а не *g*. Это однозначно определяется правилами ИЮПАК. Подобная неточность допущена и в названии одного из трионов в тезисах докладов на конференции 2019-го года (№9 из списка).
4. Непонятно, почему автор не включил в название диссертационной работы термин «юглон»? А вот термин «2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов» не соответствует структурам двух аминюглонов, использованных в работе. Первый из них называется 2-алкиламино-5-гидрокси-1,4-нафтохинон, а второй – 3-алкиламино-5-гидрокси-1,4-нафтохинон, но не 2-алкиламино-8-гидрокси-1,4-нафтохинон. На мой взгляд такое название как «Реакции 1,4-нафтохинона, юглона и их 2(3)-алкиламинозамещенных с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом» точнее отражало бы суть обсуждаемой работы.

Автор часто допускает ошибки в названиях полученных соединений. В выводах диссертации они представлены в концентрированном виде.

В выводе №1 правильное название должно быть таким: 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)-1*H*,4*H*-нафталин-1,4-дион.

В выводе №2 не отражено использование 2- и 3-алкиламиноюглонов. В правильной редакции он должен выглядеть так: Реакции 2,2-дигидрокси-1,3-индандиона в уксусной кислоте (50-60°C) с 2-алкиламино-1,4-нафтохинонами приводят к образованию 5-алкиламино-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионов, а с 2(3)-алкиламиноюглонами – к образованию 5-алкиламино-4*b*,10(7),11*b*-

тригидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионов соответственно. Фраза, относящаяся к нагреванию полученных продуктов в растворе в ДМСО в присутствии метансульфокислоты, из этого вывода должна быть удалена, так как она повторяется в выводе №3.

С учетом этого вывод №3 должен быть таким: Нагревание растворов продуктов реакций 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в ДМСО в присутствии метансульфокислоты при 140-150°C приводит к образованию 13-алкилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов. Далее – по тексту.

В выводе №4 правильное название должно быть таким: 2-(1-алкил-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды.

Вывод №5 не отражает той последовательности реакций, происходящих в одном сосуде, что представлена на Схеме 10. Исправленный вариант этого вывода должен выглядеть так: Синтез *N*-алкилзамещенных 2-(1-алкил-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов можно осуществить в одном сосуде, проводя последовательно конверсию смеси 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов и нингидрина в среде ДМСО в присутствии MeSO<sub>3</sub>H в 5-алкил-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионы в мягких условиях, трансформацию последних в 13-алкилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы через ужесточение условий и завершающее раскрытие лактонного цикла этих трионов под действием каких-либо первичных или вторичных аминов.

В разделе «Актуальность» относительно биологического действия юглона следовало писать иначе: Некоторые высшие растения, например, дубы, продуцирующие юглон, используют его как средство борьбы с конкурентными видами за жизненное пространство. Корневая система дуба, выделяя юглон в почву, препятствует их росту и развитию. Поэтому рядом с дубами нет подлеска из других видов лиственных растений.

Немного о языке автореферата. На момент его написания все процедуры и действия любого вида были уже завершены. Поэтому причастия, используемые в тексте, должны быть совершенного вида. В описаниях же используются, как правило, причастия несовершенного вида: получаемых продуктов (стр. 4), исследуемых бензамидов (стр. 5), продуктов, получаемых (стр. 9), получаемые продукты (стр. 15). Должно быть: полученных, исследованных, полученные и т.д..

Потенциал синтетического направления, базирующегося на реакциях функционально замещенных 1,4-нафтохинонов с нингидрином, далеко не исчерпан. Во-первых, даже на основе полученных О.И. Фоминых полициклических соединений можно синтезировать немалое число новых продуктов, поскольку каждое из этих соединений

содержит 5–6 химически активных групп. А, во-вторых, возможности изменения строения вводимых в реакцию 1,4-нафтохинонов весьма велики.

Значимость полученных О.И. Фоминых результатов в области химии функционально замещенных 1,4-нафтохинонов и химии 2,2-дигидрокси-1,3-индандиона, их несомненная научная новизна и потенциальная возможность практического использования позволяют заключить, что **диссертационная работа О.И. Фоминых полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.**

Ведущий научный сотрудник лаборатории органического синтеза природных соединений Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, доктор химических наук  
Новиков Вячеслав Леонидович.



Почтовый адрес: 690068, г. Владивосток, просп. 100 лет Владивостоку,  
д. 133, кв. 83  
Телефон: 8(423) 232-10-71  
Адрес электронной почты: shestak@piboc.dvo.ru

Подпись В.Л. Новикова заверяю.

Начальник отдела кадров ТИБОХ ДВО РАН

Г.И. Полянская

