


«УТВЕРЖДАЮ»

Декан Химического факультета

МГУ имени М.В.Ломоносова

академик РАН, профессор



Лунин В.В.

«27» марта 2017 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Диссертация «Синтез, модификация и биологическая активность производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола» выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета.

В период подготовки диссертации соискатель Андреев Иван Антонович являлся аспирантом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета.

В 2012 году окончил Химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по специальности «Химия».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2017 году Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научный руководитель – Куркин Александр Витальевич, к.х.н., доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Диссертационная работа была заслушана на заседании кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

ВЫПИСКА

из протокола № 12 заседания кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» от «13» марта 2017 г.

Присутствовали: академик РАН, профессор Н.С. Зефирова, д.х.н., профессор О.Н. Зефирова, д.х.н., профессор Е.Р. Милаева, д.х.н., профессор Л.Г. Томилова, д.х.н., в.н.с. А.З. Воскобойников, д.х.н., в.н.с. Т.С. Кузнецова, д.х.н., в.н.с. И.В. Перминова, д.х.н., в.н.с. М.В. Проскурнина, д.х.н., н.с. А.Н. Захаров, д.х.н., доцент Е.Б. Аверина, д.х.н., доцент С.С. Мочалов, к.х.н., в.н.с. В.А. Палюлин, к.х.н., с.н.с. В.В. Измер, к.х.н., с.н.с. М.И. Лавров, к.х.н., с.н.с. А.А. Назаров, к.х.н., с.н.с. Е.В. Радченко, к.х.н., с.н.с. К.Н. Седенкова, к.х.н., с.н.с. Н.В. Яшин, к.б.н., с.н.с. Е.В. Харитонашвили, к.х.н., н.с. Ю.А. Грачева, к.х.н., н.с. Д.С. Кононович, к.х.н., н.с. О.В. Михалёв, к.х.н., н.с. Е.В. Нуриева, к.х.н., н.с. Д.В. Уборский, к.х.н., доцент К.В. Кудрявцев, к.х.н., доцент А.В. Куркин, к.х.н., доцент Т.А. Подругина, к.х.н., доцент Е.В. Трофимова, к.х.н., доцент В.Ю. Тюрин, к.х.н., старший преподаватель Н.А. Лозинская, к.х.н., ассистент А.С. Павлова, к.х.н., ассистент М.В. Шувалов, с.н.с. А.И. Константинов, н.с. А.Я. Жеребкер, м.н.с. Т.А. Антоненко, м.н.с. Д.С. Виноградов, м.н.с. А.Б. Воликов, м.н.с. Н.А. Зефирова, м.н.с. Ю.Н. Носова. Всего 39 человек.

Слушали: доклад Андреева Ивана Антоновича по диссертационной работе на тему «Синтез, модификация и биологическая активность производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

В обсуждении доклада и оценке работы приняли участие 5 человек.

В ходе обсуждения диссертационной работы были заданы следующие вопросы:

К.В. Кудрявцев: Известны ли в литературе аналогичные палладиевые или термические 5-эндо-диг циклизации аминопропаргиловых спиртов?

И.В. Перминова: Каким образом было установлено отсутствие влияния следов переходных металлов на ход термической 5-эндо-диг циклизации?

А.З. Воскобойников: Пробовали ли Вы проводить окислительную деароматизацию 2-незамещённых тетрагидроиндолов с помощью других реагентов на основе гипервалентного иода, например, диацетоксиодбензола?

О.Н. Зефирова: Вы упомянули о широком профиле биологических свойств, проявляемом производными тетрагидроиндола. Существовали ли литературные прецеденты противовирусной активности у таких структур?

М.И. Лавров: Почему на стадии аллильного окисления *эритринанового* скелета Вы используете значительный избыток диоксида селена?

Присутствующие отметили новизну, перспективность и высокий научный уровень проведённых исследований, большой объём полученных экспериментальных результатов и широкое использование современных физико-химических методов анализа.

Актуальность темы. Среди современных направлений развития области химии индола следует акцентировать внимание на создании удобных и эффективных стратегий синтеза обширного класса частично насыщенных структур на основе 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (ТГИ). Тетрагидроиндольный фрагмент содержится в ряде *Стемоновых* алкалоидов и в некоторых вторичных метаболитах, выделенных из разнообразных природных источников. Биологические испытания показали наличие у производных ТГИ широчайшего профиля ценных фармакологических свойств. Производные ТГИ также выступают в качестве ключевых исходных субстратов в синтезе многочисленных природных объектов и лекарственных средств на основе индола. Таким образом, производные 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола проявляют неограниченный потенциал в области медицинской и органической химии и, несомненно, заслуживают дальнейших исследований.

Диссертационная работа Андреева И.А. посвящена созданию эффективных и универсальных стратегий синтеза *N*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов с широким диапазоном функциональных групп в целях обеспечения максимальной вариативности получаемых структур в последующем поиске биологической активности. Отдельное направление исследований заключалось в разработке оптимальных условий синтеза и модификации 2-незамещённых ТГИ в 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны – унифицированные предшественникам полициклических алкалоидов *Эритринового* и *Ликоринового* ряда.

Личный вклад соискателя состоит в подборе и анализе литературных данных в области синтеза, модификации и биологической активности производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, постановке промежуточных задач, проведении синтетических экспериментов, подготовке синтезированных соединений к исследованиям физико-химическими методами анализа и биологическим испытаниям, а также обработке, анализе и интерпретации полученных результатов.

Достоверность результатов проведённых исследований не вызывает сомнений. Все новые соединения, полученные в работе, были охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа, а результаты исследований, опубликованные в международных научных изданиях, получили положительные отзывы рецензентов – специалистов в области органической химии.

Научная новизна и практическая значимость работы. В диссертационной работе Андреева И.А. представлена двухстадийная *one-pot* методология синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, основанная на последовательности реакций кросс-сочетания терминальных аминопропаргиловых спиртов с арил иодидами по Соногашира и Pd-катализируемой 5-эндо-диг циклизации промежуточного арилированного аминопропаргилового спирта. Разработанный подход обладал значительной гибкостью и масштабируемостью, обеспечивая наработку библиотеки *N*-замещённых 2-арил-ТГИ с широким набором функциональных групп. Андрееву И.А. также удалось осуществить синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов посредством термической 5-эндо-диг циклизации аминопропаргиловых спиртов, протекающей в отсутствие переходных металлов, растворителей и реагентов.

В ходе выполнения работы Андреевым И.А. расширена область применения ТГИ как отправных точек на пути к сложным природным объектам. Успешно реализована *one-pot* двухстадийная методология, построенная на термически-иницируемой 5-эндо-диг циклизации аминопропаргиловых спиртов, сопровождаемой окислительной деароматизацией промежуточных 2-незамещённых ТГИ под действием периодинана Десса–Мартина. Результатом превращения выступили 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны – предшественники алкалоидов *Эритринового* и *Ликоринового* типа, также позволившие осуществить формальный полный синтез нетипичных *эритринанов* наиболее коротким и эффективным образом.

Биологические испытания обнаружили среди синтезированных Андреевым И.А. 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов соединения, проявляющие микромолярную активность в ингибировании репликации вируса гепатита С. Идентификация производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола в качестве противовирусного хемотипа носит пионерский характер.

Публикации. Основное содержание работы изложено в 19 печатных работах: 8 статьях в международных рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, и 11 тезисах докладов на российских и международных конференциях. Публикации достаточно полно отражают содержание диссертации.

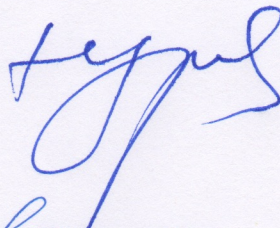
Диссертация является самостоятельной, законченной и оригинальной работой.

Диссертация «Синтез, модификация и биологическая активность производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола» Андреева Ивана Антоновича рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Заключение принято на заседании кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

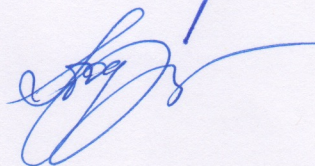
Присутствовало на заседании 39 человек. Результаты голосования: «за» – 39 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел, протокол № 12 от «13» марта 2017 г.

Зав. кафедрой медицинской химии и
тонкого органического синтеза
академик РАН, профессор



Зефи́ров Н.С.

Учёный секретарь кафедры
к.х.н., доцент



Подругина Т.А.