

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора по специальности «органическая химия», заведующего лабораторией синтеза активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» Федерального агентства научных организаций Шкляева Юрия Владимировича на диссертацию АНДРЕЕВА ИВАНА АНТОНОВИЧА «Синтез, модификация и биологическая активность производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола », представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертационная работа И.А.Андреева посвящена разработке подходов к синтезу *N*-замещенных 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов с широким набором функциональных групп, а также нахождению и оптимизации условий получения 2-незамещенных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов с целью выхода к полициклическим алкалоидам эритринанового и ликоринового рядов. Учитывая, что алкалоиды индольного ряда являются наиболее распространёнными в природе и обладают широким спектром разнообразной биологической активности, тему исследования следует признать актуальной.

Диссертация И.А.Андреева изложена на 251 странице машинописного текста и состоит из 6 разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 1022 наименования работ отечественных и зарубежных авторов.

Введение включает в себя актуальность работы, её цель, научную новизну и практическую значимость, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, а также личный вклад автора.

Литературный обзор (глава 1, объемом 38 страниц, страницы 19-57) посвящен методам синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов и включает разделы, посвящённые созданию пиррольного кольца А конденсациями карбонильных соединений и их эквивалентов, реакцией Трофимова, 5-экзо-триг-, 5-экзо-диг-, 5-эндо-диг-циклизациями. Разумеется, в обзоре затронуты и методы создания циклогексанового кольца В индолов. Заключение литературного обзора подводит читателя к обсуждению результатов, полученных автором. Структура и объём литературного обзора возражений не вызывают.

Основная часть работы (**обсуждение результатов**) посвящена синтезу, модификации и биологической активности производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола.

Усилия автора были сосредоточены на трёх основных направлениях: разработке оригинальных синтетических подходов к синтезу тетрагидроиндолов (далее – ТГИ); модификации 2-незамещенных ТГИ и использовании их окисленных форм для полного синтеза алкалоидов; поиску биологических мишеней для создания библиотек на основе 2-арил-ТГИ.

И.А.Андреевым установлено, что алкинилоксираны в присутствии перхлората лития раскрываются первичными аминами по S_N2 -механизму с высокой региоселективностью и *транс*-стереоселективностью, причем при снятии аллильной защиты происходит замыкание в ТГИ. К недостаткам данной схемы автор относит необходимость многостадийного синтеза лабильных исходных арилированных алкинилоксиранов. Попытки упростить синтез исходных с использованием реакции Соногаширы привели к получению арилированных алкинилоксиранов с неудовлетворительным выходом.

Исходя из установленного образования следов ТГИ при последовательном синтезе исходных аминопропаргиловых спиртов, автором

была разработана one pot процедура синтеза, заключающаяся во взаимодействии аминопропаргилового спирта и йодбензола при использовании $\text{Pd}(\text{dba})_2$ и диэтиламина в качестве растворителя и мягкого основания, что позволило получить ТГИ с выходом 75%. Интересно, что реакция оказалась чувствительной к характеру основания – при использовании пирролидина терминальный аминопропаргиловый спирт почти нацело превращался в необходимое исходное соединение, однако циклизация в ТГИ проходила с крайне низким выходом. Электронные факторы, как показано И.А.Андреевым, оказывают не очень существенное влияние на выход ТГИ, гораздо существеннее влияние стерических факторов, особенно ярко проявляющееся на примере йодмезитилена. Диссертантом установлено также, что природа заместителей при атоме азота в аминопропаргиловых спиртах не оказывает существенного влияния на ход реакции, тогда как отсутствие заместителя при атоме азота приводит к неудовлетворительным результатам.

Логичным продолжением разработки синтеза ТГИ явилось введение оптически активных заместителей к атому азота в аминопропаргиловом спирте. И.А.Андрееву удалось показать, что производные (*S*)-(1-фенил)этиламина формируются в оптически чистом виде, тогда как производные, содержащие фрагмент α -аминокислоты, подвергаются эпимеризации.

Как установлено диссертантом, 2-незамещенные ТГИ легко образуются при простом выдерживании соответствующих аминопропаргиловых спиртов при 160-170°C в отсутствие кислорода воздуха. Данное наблюдение позволило разработать метод получения 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов – ключевых интермедиатов в дальнейших синтезах – за счет использования перйодинана Десса-Мартина. Интересно, что частично гидрированные производные индола, содержащие две двойные связи, впервые применены для осуществления полных синтезов некоторых алкалоидов эритринавого и ликоринового рядов, что является несомненным достижением

И.А.Андреева. Следует отметить большой объём проведенных опытов по оптимизации условий аллильного окисления (более 70 экспериментов).

К несомненным достоинствам работы следует отнести проведение испытаний на противовирусную активность, что позволило не только определить соединения-лидеры, но и сделать предварительные выводы о связи структура-активность в изучаемом ряду.

Экспериментальная часть (60 стр, с. 107-167) позволяет адекватно воспроизвести полученные результаты.

Выводы диссертации полностью соответствуют проделанной работе.

Автореферат диссертации полностью соответствует тексту работы.

Строение всех новых органических соединений подтверждено спектральными данными и не вызывает сомнений. Диссертационное исследование И.А.Андреева выполнено с привлечением современных физико-химических методов (ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия).

Основные результаты автора полностью опубликованы в восьми статьях в рейтинговых журналах, доложены на Всероссийских и международных конференциях в Москве, Сингапуре, Сан-Диего, Крыму.

Маломальски серьёзных вопросов по представленной работе у меня нет, они носят в основном характер мелких замечаний по оформлению.

В диссертации имеются опечатки, но их количество невелико.

Временами встречается тавтология или неудачные выражения – например, «потенциальная эпимеризация» (с.74); «аммиачная основная среда» - она по определению основная; «спектр биологических свойств и фармакологических эффектов» - одно и то же; «опосредованно зависят» - неудачное выражение.

Не считая этих мелких огрехов, в основном диссертация Ивана Антоновича Андреева очень аккуратно оформлена, написана хорошим научным стилем и оставляет весьма приятное впечатление у оппонента.

Резюмируя вышесказанное можно заключить, что диссертационная работа Ивана Антоновича Андреева на тему «Синтез, модификация и биологическая активность производных 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индола» вносит существенный вклад в органическую химию. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости работа полностью удовлетворяет установленным в п. 2 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова», утвержденного Ректором Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова 27 октября 2016 года требованиям, а ее автор – Иван Антонович Андреев - безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 –органическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией синтеза активных соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт технической химии Уральского отделения
Российской академии наук» Федерального агентства научных
организаций,

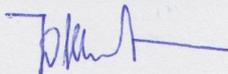
614013, г. Пермь, ул. академика Королева, 3

тел. (342)-237-82-89, 8-(912)-88-60-371,

e-mail: yushka@newmail.ru

доктор химических наук,

профессор по специальности «органическая химия»



Шкляев Юрий Владимирович

Подпись Шкляева Ю.В. заверяю:

Ученый секретарь «ИТХ УрО РАН» К.Т.И.



Г. В. Чернова

31 мая 2017 г.

