

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию

Андреева Ивана Антоновича

«Синтез, модификация и биологическая активность

производных 4,5,6,7-тетрагидро -1*H*-индола»,

представленную на соискание учёной степени

кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия

в диссертационный совет МГУ. 02.01

Рецензируемая работа выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Диссертация посвящена актуальной проблеме современной органической химии – разработке новых методов синтеза соединений с разнообразными свойствами, делающих их полезными не только в органическом синтезе, но и в медицине, фармакологии, сельском хозяйстве. Автор выбрал в качестве объекта исследований систему 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (ТГИ), которая входит в состав многих алкалоидов, проявляющих широкий спектр биологической активности, использовалась для получения ряда лекарственных препаратов на основе индольного каркаса. Была поставлена цель синтезировать библиотеку N-замещённых 2-арил-ТГИ, а также разработать подходы к получению 2-незамещённых ТГИ, чтобы от них перейти к 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онам – предшественникам алкалоидов *эритринового* и *ликоринового* типа.

Построение диссертации традиционно, она включает разделы: введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы (всего 251 стр., 1022 ссылки). Во введении (11 стр.) дан перечень (в виде схем)

природных соединений, содержащих систему ТГИ, а также основных видов их биологической активности, сформулированы цели исследования, актуальность, новизна и практическая значимость работы. Литературный обзор (37 страниц) «Методы синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов» полностью соответствует теме диссертации, в нём подробно описаны способы конструирования системы ТГИ, которые автор разделил на 3 основные группы. Материал обзора помогает понять, какое место среди известных методик занимают разработанные диссертантом стратегии синтеза производных ТГИ. Обзор содержит огромное число ссылок (более 500), что выделяет его из стандартных обзоров кандидатских диссертаций.

Глава «Обсуждение результатов» логично разбита И.А. Андреевым на 3 раздела, что соответствует трём поставленным целям (задачам). В первом разделе приведены результаты, полученные при разработке Pd(II)-катализируемой 5-эндо-диг циклизации аминопропаргиловых спиртов. Было показано, что проведение реакции в атмосфере азота в течение 1 ч даёт с хорошим выходом (53-87%) 2-замещённые ТГИ. Для получения 2-арил-ТГИ диссертант использовал реакцию кросс-сочетания по Соногашира. В качестве исходных соединений в реакцию вводили аминопропаргиловый спирт с аллильной защитой. Однако выход целевых соединений оказался невысокий, что заставило автора изменить стратегию и осуществить двухстадийную *one-pot* последовательность реакций: кросс-сочетание по Соногашира с арилиодидами и Pd(II)-катализируемая 5-эндо-диг циклизация промежуточно арилированных аминопропаргиловых спиртов. В этом процессе образуются 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы. Условия проведения реакции следующие: 1-я стадия: AgI (1 экв), Pd(dba)₂ (5 мол.-%), CuI (10 мол.-%), Ph₃P (10 мол.-%), Et₂NH (20 экв.), N₂ (атм), 25⁰С, 10-20 ч. 2-я стадия: N₂ (атм), Δ (~55⁰С), 8 ч. Этот вариант (А) реакции оказался наиболее универсальным и позволил синтезировать обширную библиотеку 2-арил-ТГИ. Необходимо отметить, что разработка данного подхода (двухстадийная *one-pot* процедура) потребовала значительных усилий. Во-

первых, надо было разработать оптимальный синтез аминопропаргиловых спиртов, что удалось сделать с помощью нуклеофильного раскрытия алкинилоксиранов, катализируемого LiClO_4 . Во-вторых, предложено 4 модификации метода (A-D), каждый из которых эффективен для синтеза ТГИ с определёнными заместителями во втором положении и при атоме азота. Например, в методе В выделяли промежуточный арилированный пропаргиловый спирт, а затем осуществляли Pd(II)-катализируемую 5-эндо-диг циклизацию.

Важный в синтетическом плане результат был получен автором, продемонстрировавшим универсальность метода А для синтеза оптически активных ТГА с хиральным заместителем при атоме азота. В этом синтезе использовали аминопропаргиловые спирты, выделенные в виде эквимольной смеси 2 диастереомеров (или 4 диастереомеров при использовании рацемических первичных аминов). Анализ энантиомерного избытка (*ee*) 2-арил-ТГИ (выход 71-91%) проводили методом ВЭЖХ МС с применением хиральной неподвижной фазы. Для трёх соединений значение *ee* составило 99%.

Во втором разделе главы «Обсуждение результатов» диссертант описывает разработанный новый метод синтеза 2-незамещённых ТГИ (метод D). Удалось найти эффективный способ синтеза этих соединений, заключающийся в термической, некатализируемой металлами (*metal-free*) 5-эндо-диг циклизации аминопропаргиловых спиртов. Реакция протекает в атмосфере N_2 , без растворителя при 160-170 °C в течение 1-3 ч и приводит к целевым ДГИ с выходом 26-90%.

Синтез 2-незамещённых ТГИ был запланированным. Эти вещества предназначались для превращения в 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны. Данные соединения автору удалось получить, проведя термическую *one-pot* 5-эндо-диг циклизацию аминопропаргиловых спиртов с последующей окислительной деароматизацией промежуточных 2-незамещённых ТГИ под действием периодинана Десса-Мартина (ПДМ).

Наиболее интересные и важные результаты получены И.А. Андреевым при осуществлении полного формального синтеза тетрациклических эритриновых и ликориновых алкалоидов. Интермедиаторами в этом синтезе являлись 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны. Путём многочисленных экспериментов удалось найти пути превращения этих соединений в молекулы, содержащие скелет указанных алкалоидов. Например, 1-бензил-5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-он превратили в алкалоид эритринового типа, представляющий неразделимую смесь региоизомерных алкенов (RS)-11,12-диметокси-8,9-дигидро-3*H*-индоло[7*a*,1-*a*]изохинолин-6(4*H*)-он и (RS)-11,12-диметокси-8,9-дигидро-1*H*-индоло[7*a*,1-*a*]изохинолин-6(4*H*)-он в соотношении 4:1. Трансформация другого дигидроиндолона путём двухстадийной реакции: 1) бромирование, 2) кислотно-катализируемая циклизация, привела к тетрациклической системе, являющейся предшественником алкалоидов (±)-кокколина и (±)-коккувинина.

Завершающим этапом работы явились биологические испытания ряда синтезированных ТГИ на противовирусную активность. В результате проведённых исследований были выявлены соединения, проявляющие микромолярную активность по отношению к вирусу гепатита С.

Последним разделом работы является "Экспериментальная часть" (62 стр.), в которой представлены методики синтеза всех соединений, данные спектроскопии ¹H и ¹³C ЯМР, ИК- и масс-спектрометрии, элементного анализа. Приведена также таблица (на четырёх страницах), в которой содержится описание опытов по оптимизации условий проведения реакции аллильного окисления тетрациклического алкалоидного скелета.

Суммируя изложенное, можно сделать вывод, что представленная работа выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне и лишена принципиальных недостатков. Можно высказать несколько частных замечаний.

1. На стр. 91 описано превращение дигидроиндолона 3.5j в условиях циклизации по Хеку в эритринан 3.7j, который образовался вместо

ожидаемого апоэризопинового интермедиата 3.7j'. К сожалению, не приведено объяснение этого факта.

2. На стр. 71 автор указывает, что «не удалось осуществить значительную конверсию промежуточно образующегося 3.2a в 3.3a даже в условиях продолжительного нагревания при температуре кипения растворителя. На данном этапе причины ингибирования процесса циклизации в среде пирролидина остаются неустановленными». Представляется, что надо было дать хотя бы предположительную интерпретацию данного эксперимента.
3. Желательно видеть в работе реальные спектры ^1H и ^{13}C ЯМР для принципиальных структур.

Высказанные замечания не меняют общего хорошего впечатления от работы. **Научная новизна и практическая значимость** работы несомненны. Автор разработал эффективные новые методы синтеза производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола. Большой синтетический потенциал заключён в двухстадийной one-pot последовательности реакций, приводящей к 2-арил-ТГИ с широким набором функциональных групп в арильном ядре и при атоме азота пиррольного кольца. Представляет значительный интерес синтез ТГИ путём термической *эндо-диг* циклизации аминопропаргиловых спиртов в отсутствие катализаторов и растворителей. Особое значение имеют разработанные диссертантом подходы к полному формальному синтезу *эритриновых* и *ликориновых* алкалоидов. Отдельно следует отметить обнаружение в ходе биоиспытаний нового хемотипа, проявляющего противовирусные свойства, а именно, систему ТГИ.

Структура всех новых синтезированных соединений строго доказана методами ^1H и ^{13}C ЯМР, ИК- и масс-спектрометрии, подтверждена данными элементного анализа. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Результаты работы опубликованы в печати и апробированы на российских и международных конференциях.

Результаты работы можно рекомендовать использовать в ИОХ имени Н.Д. Зелинского РАН, РХТУ имени Д.И. Менделеева, РУДН.

Диссертация полностью удовлетворяет критериям, 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, а её автор, Андреев Иван Антонович, безусловно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 "Органическая химия."

Доктор химических наук,
профессор кафедры химии факультета
почвоведения, агрохимии и экологии
ФГБОУ ВО «Российский государственный
аграрный университет-МСХА имени К.А. Тимирязева»
127550, г. Москва,
ул. Тимирязевская, 49.
тел.: 8-903-681-48-23
e-mail: prjevalski@mail.ru

Н.М. Пржевальский

07.06.2017 г.

Подпись Н.М. Пржевальского заверяю

Наталия Николаевна
работе с



Н.В. Гавриш