

Заключение диссертационного совета МГУ.02.01
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «14» июня 2017 г. № 3

О присуждении Андрееву Ивану Антоновичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез, модификация и биологическая активность производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола» по специальности 02.00.03 – органическая химия, принята к защите диссертационным советом «19» апреля 2017 г., протокол № 1.

Соискатель Андреев Иван Антонович 1989 года рождения в 2012 г. окончил Химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», в 2012-2016 гг. обучался в очной аспирантуре Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Соискатель в настоящее время работает техником 1-ой категории на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Диссертация выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза в лаборатории органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

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

Официальные оппоненты:

Шкляев Юрий Владимирович, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук, заведующий лабораторией синтеза активных соединений,

Пржевальский Николай Михайлович, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А.Тимирязева», профессор кафедры химии Факультета почвоведения, агрохимии и экологии,

Вацадзе Сергей Зурабович, доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», профессор кафедры органической химии Химического факультета,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в областях химии биологически активных соединений и полного синтеза природных соединений, а также наличием большого количества публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях по теме диссертации соискателя.

На диссертацию и автореферат поступило 3 отзыва, все положительные.

Соискатель имеет 22 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 19 работ, из них 8 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных (Web of Science, Scopus):

1. И. О. Рыжков, **И. А. Андреев**, Г. М. Белов, А. В. Куркин, М. А. Юровская. Получение хиральных производных пиррола по реакции Пааля–Кнорра // Химия гетероцикл. соединений. – 2011. – Т. 524. – С. 231–244.
2. **И. А. Андреев**, И. О. Рыжков, А. В. Куркин, М. А. Юровская. Синтез производных 2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола с хиральным заместителем при атоме азота // Химия гетероцикл. соединений. – 2012. – Т. 539. – С. 769–774.
3. **I. A. Andreev**, D. S. Belov, A. V. Kurkin, M. A. Yurovskaya. Synthesis of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole derivatives through successive Sonogashira coupling/Pd-mediated 5-*endo-dig* cyclization // Eur. J. Org. Chem. – 2013. – V. 2013. – № 4. – P. 649–652.
4. N. K. Ratmanova, D. S. Belov, **I. A. Andreev**, A. V. Kurkin. Synthesis of non-natural L-alanine derivatives using the aza-Cope–Mannich reaction // Tetrahedron: Asymmetry. – 2014. – V. 25. – № 5. – P. 468–472.
5. **I. A. Andreev**, D. Manvar, M. L. Barreca, D. S. Belov, A. Basu, N. L. Sweeney, N. K. Ratmanova, E. R. Lukyanenko, G. Manfroni, V. Cecchetti, D. N. Frick, A. Altieri, N. Kaushik-Basu, A. V. Kurkin. Discovery of the 2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole as a novel anti-hepatitis C virus targeting scaffold // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 96. – P. 250–258.

6. D. S. Belov, N. K. Ratmanova, **I. A. Andreev**, A. V. Kurkin. Synthesis of bicyclic proline derivatives by the aza-Cope–Mannich reaction: formal synthesis of (±)-acetylaranotin // Chem. – Eur. J. – 2015. – V. 21. – № 10. – P. 4141–4147.
7. **I. A. Andreev**, N. K. Ratmanova, A. M. Novoselov, D. S. Belov, I. F. Seregina, A. V. Kurkin. Oxidative dearomatization of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indoles obtained by metal- and solvent-free thermal 5-*endo-dig* cyclization: the route to Erythrina and Lycorine alkaloids // Chem. – Eur. J. – 2016. – V. 22. – № 21. – P. 7262–7267.
8. N. Kaushik-Basu, N. K. Ratmanova, D. Manvar, D. S. Belov, O. Cevik, A. Basu, M. M. Yerukhimovich, E. R. Lukyanenko, **I. A. Andreev**, G. M. Belov, G. Manfroni, V. Cecchetti, D. N. Frick, A. V. Kurkin, A. Altieri, M. L. Barreca. Bicyclic octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-4(1*H*)one derivatives as novel selective anti-hepatitis C virus agents // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – V. 122. – P. 319–325.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для развития органической химии:

- Разработана двухстадийная *one-pot* методология синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов (ТГИ), основанная на последовательности реакций кросс-сочетания терминальных аминопропаргильных спиртов с арил иодидами по Соногашира и Pd-катализируемой 5-*эндо-диг* циклизации промежуточных арилированных аминопропаргильных спиртов. Предложенный подход обладает значительной гибкостью, масштабируемостью и обеспечивает наработку библиотеки *N*-замещённых 2-арил-ТГИ с широким набором функциональных групп.
- Осуществлен синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов посредством термической 5-*эндо-диг* циклизации аминопропаргильных спиртов, протекающей в отсутствие переходных металлов, растворителей и реагентов.
- Расширена область применения ТГИ как отправных точек на пути к сложным природным объектам. Реализована *one-pot* двухстадийная методология, построенная на термически-инициируемой 5-*эндо-диг* циклизации аминопропаргильных 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, получение которых позволяет осуществить формальный полный синтез нетипичных *эритринов* наиболее коротким и эффективным образом.

- В ходе биологических испытаний среди синтезированных 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов были обнаружены соединения, проявляющие микромолярную активность в ингибировании репликации вируса гепатита С.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

- Разработка эффективных *one-pot* синтетических методологий в целях получения функционально разнообразных *N*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов.
- Синтез лабильных 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов и их модификация до 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов.
- Реализация *one-pot* двухстадийной процедуры, основанной на термической *metal-free* циклизации аминопропаргильных спиртов и последующем окислении периодинамом Десса–Мартина промежуточных 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов до 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов – ключевых унифицированных интермедиатов полного синтеза алкалоидов *Эритринового* и *Ликоринового* типов. Осуществление формального полного синтеза нетипичных *эритринов* – (±)-кокколина и (±)-коккувина.
- Установление активности ранее сформированной репрезентативной библиотеки *N*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов в ингибировании репликации вируса гепатита С.

На заседании «14» июня 2017 г. диссертационный совет принял решение присудить Андрееву И.А. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за 18, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель

диссертационного совета

академик РАН, д.х.н., профессор

Белецкая И.П.

Белецкая И.П.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.х.н., профессор

Магдесиева Т.В.



Магдесиева Т.В.

«14» июня 2017 г.