

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю. (председатель), д.х.н., проф. Томилов Ю. В., д.х.н., Ферштат Л. Л., рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации Антропова Сергея Михайловича «Синтез новых типов *пери-аннелированных индолов на основе превращений 2-(3-формилиндола-4-ил)циклопропан-1,1-диэфиров*», (научный руководитель – д.х.н., доцент. Трушков И. В.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.- органическая химия, установила:

Диссертационная работа Антропова С. М. «Синтез новых типов *пери-аннелированных индолов на основе превращений 2-(3-формилиндола-4-ил)циклопропан-1,1-диэфиров*» посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность работы. Пери-аннелированные индолы представляют собой класс соединений, вызывающий повышенный интерес исследователей вследствие их востребованности в медицинской химии и фармакологии. На данный момент известно значительное количество природных соединений и их аналогов, содержащих этот структурный фрагмент, которые проявляют важную биологическую активность. Так чаноклавин стимулирует дофаминовые D2 рецепторы в мозгу; рукапариб, ингибитор PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы), используется при лечении рака, а дегидробуфотенин, выделяемый из околоушных желез южноамериканской жабы *Bufo marinus*, демонстрирует противовирусную и противогрибковую активность. Особое место среди подобных индолов занимают полициклические соединения, содержащие бициклические системы, пери-аннелированные к индольному ядру. Например, близкий структурный аналог эргоалкалоидов перголид используется для лечения болезни Паркинсона и некоторых других заболеваний.

Поэтому разработка новых стратегий синтеза пери-аннелированных индолов, получение новых типов этих соединений и исследование их биологического потенциала являются актуальными задачами современной органической химии. Данная диссертационная работа демонстрирует новый подход к созданию пери-аннелированных индолов, основанный на превращениях донорно-акцепторных (ДА) циклопропанов. Многообразие их реакционной способности позволяет конструировать разнообразные полициклические каркасы, содержащие фрагмент пери-аннелированного индола, в том числе из одного и того же субстрата.

Научная новизна и практическая значимость работы. Хотя методы синтеза пери-аннелированных индолов изучаются более 60 лет и включают в себя различные процессы, включая реакции кросс-сочетания, аминирования и другие, все эти методы обладают своими недостатками и предназначены для синтеза конкретных полициклических каркасов. Среди них имеются единичные примеры синтеза пери-аннелированных индолов с использованием донорно-акцепторных циклопропанов, основанные на взаимодействии последних с 3-незамещенными индолами, содержащими электрофильную группу при атоме C(4) индольного цикла. В данной диссертационной работе мы предлагаем стратегию синтеза, позволяющую получать по меньшей мере 5 различных полициклических каркасов, содержащих фрагмент пери-аннелированного индола наряду с другими важными фармакофорными фрагментами, из 2-(1-алкил-3-формилиндола-4-ил)циклопропан-1,1-дикарбоксилатов. Эти субстраты позволяют реализовать, в зависимости от условий реакции, различные домино процессы, включающие взаимодействие нуклеофила с формильной группой и дальнейшие внутримолекулярные превращения с участием фрагмента ДА циклопропана. Циклопропаны этого типа стали объектом целенаправленного исследования в 2000-е годы, к настоящему времени реакции с их участием стали отточенным синтетическим инструментом, но широкое разнообразие реакционной способности ДА циклопропанов по-прежнему открывает широкие возможности для их изучения и применения в новых превращениях. В данной работе были реализованы новые домино реакции, включающие

атаку упомянутых выше субстратов нуклеофилами. При использовании анилинов образующийся имин *in situ* вступал в реакцию (3+2)-кросс-циклоприсоединения к ДА циклопропану с образованием ранее неизвестного каркаса

10-арил-1-метил-1,3,5,6-тетрагидро-4Н-3,6-эпиминоциклогепта[сd]индола, в котором к индольному ядру, являющемуся важным фармакофором, пери-аннелирован фрагмент тропана, другого важного фармакофора. При взаимодействии с бензиламинами в схожих условиях, данный каркас являлся минорным продуктом или не образовывался вовсе, а основным продуктом был другой тетрациклический каркас – 4-алкил-1-метил-3,4,5,6-тетрагидро-1Н-3,6-метаноазепино-[3,4,5-сd]индола. С другой стороны, при использовании гидразинов первоначальный продукт, гидразон, вступал в реакцию нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторного циклопропана с образованием диметил-[(5-арил-1-метил-5,6-дигидро-1Н-[1,2]дiazепино[4,5,6-сd]индол-6-ил)метил]пропандиоата, три-циклический каркас которого входит в структуру лекарства памипариба. Кроме того, полученные продукты обладают потенциалом для дальнейшего усложнения структуры и получения на их основе новых аналогов природных соединений, что также продемонстрировано в нашей работе на примере получения новых типов полициклических соединений. Структуры всех полученных продуктов позволяют ожидать проявления различных типов биологической активности, поэтому для части соединений был проведен первичный скрининг биоактивности, заключавшийся в определении цитотоксичности по отношению к клеткам рака толстой кишки человека HT-29.

Достоверность полученных результатов. Строение всех новых соединений определено с помощью комплекса физико-химических методов исследований: методов одномерной (^1H , ^{13}C , ^{19}F , DEPT) и двумерной (HSQC и HMBC ^{13}C — ^1H , COSY ^1H — ^1H , NOESY) ЯМР спектроскопии; ИК-спектроскопии; масс-спектрометрии высокого разрешения; рентгеноструктурного анализа и данных элементного анализа.

Личный вклад соискателя состоял в поиске и анализе научной информации по теме диссертации, участии в планировании стратегии

исследования, осуществлении описанных в работе экспериментов, выделении и характеристике новых соединений при помощи физико-химических методов анализа, а также в написании чернового варианта всех представленных статей.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 1.4.3. – органическая химия. Таким образом, соискатель имеет 10 публикаций, в том числе 8 публикаций по теме диссертации. Из них **3 статьи в рецензируемых журналах, включенных в международные базы данных Web of Science и Scopus**, 5 тезисов устных докладов на международных, всероссийских и региональных конференциях.

Исходя из вышесказанного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа **“Синтез новых типов *пери*-аннелированных индолов на основе превращений 2-(3-формилиндолил)циклопропан-1,1-диэфиров”** Антропова С. М. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Антропова С. М. к защите на диссертационном совете 24.1.092.01 ИОХ РАН по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., проф. Негребецкий В. В., институт фармации и медицинской химии и к.х.н., доцент Зайцев В. П., Российский университет дружбы народов) и ведущая организация (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова СО РАН) выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Антропова С. М. по теме **“Синтез новых типов *пери*-**

аннелированных индолов на основе превращений 2-(3-формилиндола-4-ил)циклопропан-1,1-диэфиров” принято 15 августа 2025 года на заседании диссертационного совета 24.1.092.01.

д.х.н., проф. Томилов Ю. В.

д.х.н., Ферштат Л. Л.

д.х.н., проф. Сухоруков А. Ю.

Подписи д.х.н., проф. Томилова Ю. В., д.х.н., Ферштата Л. Л., д.х.н., проф. Сухорукова А. Ю. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

15 августа 2025



И. К. Коршевец