

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Акуловой Алеси Сергеевны «Синтез на основе кетонитрилов аналогов 2-(1H-индол-3-ил)ацетамидов близких по структуре алкалоидам индольного ряда» представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Акуловой Алеси Сергеевны посвящена разработке методов синтеза новых индолсодержащих гетероциклических соединений на основе кетонитрилов, исследованию направлений их дальнейшей химической трансформации и рассмотрению отдельных аспектов биологической активности. Выбранная тема представляет несомненный интерес для современной органической химии, поскольку соединения индольного ряда занимают важное место среди природных и синтетических структур, обладающих ценными физико-химическими и биологическими свойствами.

Индольные и конденсированные индольные системы являются востребованными объектами как фундаментальных, так и прикладных исследований. Они представляют интерес как синтетические платформы для конструирования более сложных гетероциклических ансамблей и как молекулярные каркасы, востребованные в химии биологически активных веществ. Поэтому разработка новых методов получения 4-индолил- и 5-индолилзамещенных пирролин-2-онов, 5-гидрокси-2H-пиррол-2-онов и соединений ряда пауллона должна быть признана *актуальной*.

Диссертация построена традиционно и включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы. Автором выполнен значительный объем препаративной работы, охватывающей несколько взаимосвязанных направлений: синтез индолсодержащих пирролонов, исследование их перегруппировок, разработку подходов к соединениям ряда пауллона и первичную оценку антипролиферативной активности части полученных веществ. Такое построение придает исследованию цельность и свидетельствует о системном характере выполненной работы.

Литературный обзор посвящен синтетическим подходам к соединениям, близким по строению к алкалоидам индольного ряда, а также методам получения гетероциклических систем, содержащих индольный фрагмент. Приведенного материала достаточно для постановки целей и задач работы. Обсуждение результатов организовано логично. Наибольший интерес представляют разработка новых подходов к синтезу 5-индолил-3-пирролин-2-онов и 4-индолил-3-пирролин-2-онов, исследование перегруппировки между этими типами соединений и использование о-аминоцианокетонов для построения соединений ряда пауллона.

Экспериментальная часть содержит методики синтеза, выходы, физико-химические характеристики и спектральные данные полученных соединений. Структуры большинства новых веществ подтверждены данными ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а для одного из ключевых представителей также рентгеноструктурным анализом. Это позволяет считать основные результаты работы *достоверными*. Положительно следует оценить значительный объем синтезированных соединений, разумный выбор исходных субстратов и использование

современного комплекса физико-химических методов для подтверждения строения продуктов.

Научная новизна диссертационного исследования сомнений не вызывает. Автором предложены новые методы получения индолсодержащих гетероциклических систем, изучены ранее не описанные направления перегруппировок пирролин-2-онов, а также разработан подход к соединениям ряда пауллона из о-аминоцианокетонов. *Практическая значимость* работы состоит в расширении синтетических возможностей кетонитрилов как удобных строительных блоков для получения новых азотсодержащих гетероциклов, представляющих интерес для дальнейших исследований в области органического синтеза и химии потенциально биологически активных соединений.

Результаты работы опубликованы в 11 печатных работах, в том числе в 3 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 8 тезисах докладов международных и всероссийских конференций. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации и отражает цели, задачи, положения, выносимые на защиту, и полученные результаты.

Однако при общей положительной оценке диссертации необходимо отметить ряд замечаний и вопросов.

А. Замечания общего характера:

1. В диссертации встречаются стилистически неудачные выражения и ошибки, некоторые, к сожалению, имеют критический характер для точности научного изложения. Например: **Д., Стр. 4, строка 21** «Ранее на нашей кафедре был разработан...»; **Д., Стр. 10, строка 6** «...весьма высокой доступностью и в тоже время...»; **Д., Стр. 10, строка 8** «В следствие чего...»; **Д., Стр. 15, строки 24–25** «Группа ученых из Италии использовали толуол...»; **Автореферат, с. 19, строка 19**; **диссертация, с. 53, строка 6**: «гидрокси-2Н-пиррол-2-оны»; **А., с. 4, строка 13**: «реакции Фраделя-Крафтса», **А, с. 4, строка 14**: «...внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса в синтезе...» **А., с. 18, строка 11**: «...к новым потенциально интересным саффолам.» и др. В ряде мест встречаются смешение русского и английского синтаксиса, неудачные кальки и перегруженные конструкции и использование одного и того же слова в английском и русском варианте. Не смотря на требования к диссертации о том, что она полностью должна быть написана на русском языке все подписи в схемах приведены на английском языке.

2. Ряд неточностей относится и к оформлению и внутренней согласованности спектральных данных в экспериментальной части. Для соединения 9ga на **стр. 74, строка 11**, в описании ¹H ЯМР приведен сигнал 7.26 (дд, J = 8.3, 1.9 Hz, 5H), что в таком виде выглядит маловероятным и, по-видимому, является следствием неудачного оформления перекрывающегося ароматического мультиплета либо технической ошибки набора. Для соединения 9hj на **стр. 81, строка 4**, описание ароматической области также требует уточнений. Для соединения 28ab на **стр. 102, строки 13–14**, число и тип сигналов нуждаются в дополнительной сверке с предполагаемой структурой. В описании спектров используется два языка для обозначения одной и той же величины, например, Гц и Hz.

3. Следует отметить, что значительная часть названий соединений в экспериментальной части не в полной мере соответствует правилам русскоязычной номенклатуры органических соединений.

4. Замечание по биологической части носит второстепенный характер. Результаты первичного антипролиферативного скрининга представляют интерес и повышают практическую значимость работы. Вместе с тем формулировка заключительного вывода на **стр. 144, строки 24–25**, где говорится о «высокой противораковой активности» ряда соединений, представляется несколько преувеличенной, чем это обычно следует из ограниченного первичного клеточного тестирования. Корректнее было бы говорить о выявлении перспективных соединений, проявивших антипролиферативную активность в использованных условиях.

Б. Вопросы по существу:

1. В реакциях, приведенных на **схеме 44**, а также в **таблице 1**, полученные выходы, на мой взгляд, скорее следует отнести к **умеренным**, а не к хорошим. Вместе с тем в диссертации практически не обсуждаются причины, ограничивающие выход целевых продуктов на уровне около 50 %. С чем это связано: с неполной конверсией исходных соединений, образованием побочных продуктов или иными факторами?

2. Для ряда соединений, например соединений **ряда 9**, приведены данные ИК-спектроскопии. Исходя из их строения, можно ожидать наличия характеристических полос поглощения, в частности полосы валентных колебаний **лактамного карбонила**, которая обычно проявляется в достаточно узком интервале. Однако в диссертации приведены спектры, заметно различающиеся даже для соединений одного структурного ряда. С чем, по мнению автора, связаны такие различия? Несмотря на наличие других спектральных данных, подобные расхождения в ИК-спектрах могут создавать впечатление о возможных существенных различиях в строении соединений.

3. Значительный фрагмент литературного обзора посвящен методам синтеза **оксонитрилов**. В то же время в самой диссертационной работе вопросы их получения практически не обсуждаются и не занимают заметного места в разделе собственных результатов. Какую цель преследовал диссертант, включая столь подробный анализ данного направления в литературный обзор, и каким образом этот материал способствовал выполнению настоящей работы?

4. На **стр. 38** указано, что «лактамы 6 действовали как “мягкие” нуклеофильные реагенты». Однако реакция **Фриделя–Крафтса** традиционно рассматривается как реакция **электрофильного замещения**, особенно с учетом того, что в данной работе в качестве субстратов использовались **электроннообогатщенные** фенол и анилин. Действительно ли автор полагает, что в данном случае имеет место изменение механизма реакции и процесс протекает по типу нуклеофильного ароматического замещения? Если нет, то не является ли такая формулировка терминологически некорректной и требующей уточнения?

5. В какой степени автор считает возможным рассматривать блок по биологической активности как завершённый этап исследования именно в рамках диссертации по органической химии, а не как предварительный скрининговый этап для дальнейшей мед. химической оптимизации? Этот вопрос не является принципиальным для общей оценки диссертации, однако важен для более точной интерпретации практической значимости результатов.

Необходимо отметить, что замечания и вопросы носят частный характер и не умаляют научной ценности диссертации. Напротив, они во многом связаны с большим

объемом полученного экспериментального материала и желанием видеть столь содержательную работу максимально аккуратно подготовленной к защите.

С содержанием диссертации целесообразно ознакомить Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, химический факультет Санкт-Петербургского государственного университета, а также профильные научные коллективы, работающие в области химии индола, азотсодержащих гетероциклов и биологически активных соединений.

Диссертационная работа Акуловой Алеси Сергеевны является законченным научным исследованием, отличается научной новизной, выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне с использованием современных физико-химических методов анализа. Достоверность полученных результатов не вызывает принципиальных сомнений. Автореферат адекватно отражает содержание работы, а основные результаты опубликованы в рецензируемых изданиях и апробированы на научных конференциях.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, их достоверности, теоретической и практической значимости диссертационная работа «Синтез на основе кетонитрилов аналогов 2-(1Н-индол-3-ил)ацетамидов близких по структуре алкалоидам индольного ряда» соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в последней ред.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Акулова Алеся Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:
Кандидат химических наук
по специальности
1.4.3.Органическая химия, доцент

Рубцов Александр Евгеньевич
14.05.2026

Наименование организации:
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Должность:
Заведующий научно-исследовательской лабораторией органического синтеза
Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Бужирева, 15
Телефон: +7(342) 2396372
Адрес электронной почты: rubtsov@psgu.ru



Подпись Рубцова А.Е.
Ученый секретарь