

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Кузьмина Илья Константиновича
«Синтез и противоопухолевая активность 2-, 3-индолилацетамидов и их аналогов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Интерес к производным индола в целом и к 2-(индолил)ацетидам в частности вызван широким спектром их физиологической активности, в том числе противоопухолевой активности, поскольку рак в последнее время стал основной причиной смертности в развитых странах и одной из основных в так называемых странах глобального Юга. Учитывая появление не только штаммов бактерий и грибков, устойчивых к применяемым лекарствам, но и новых разновидностей раковых клеток, проявляющих аналогичную устойчивость, разработка новых методов синтеза этих соединений и исследование их физиологической активности является чрезвычайно важной и актуальной задачей. Именно этому посвящена данная работа.

Диссертационная работа И. К. Кузьмина написана в достаточно традиционном стиле, изложена на 171 странице машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 150 ссылок.

Литературный обзор состоит из двух разделов; в первом обсуждаются методы 2-(индол-2-ил)ацетамидов и их сложных производных, во втором – методы синтеза методов 2-(индол-3-ил)ацетамидов. Литературный обзор дает достаточно хорошее представление о достижениях в обсуждаемой области химии.

Обсуждение полученных результатов включает пять разделов. Первый посвящен описанию восстановительной перегруппировки 2-арил-2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, приводящей к образованию 2-арил-2-(2-арилиндол-3-ил)ацетамидов. Синтез этих соединений исходно были целью данного исследования, они рассматривались автором как аналоги соответствующих гидроксамовых кислот, для которых ранее в данной группе была обнаружена важная физиологическая активность, однако глюкурнирование этих соединений по атому кислорода приводило к быстрому выделению их из организма. Автором была проведена оптимизация условий реакции, синтезирована широкая серия целевых соединений, предложен механизм данного превращения.

Во втором разделе показано, что те же продукты можно получать из 2,4'-диарил-4'-Н-спиро[индол-3,5'-изоксазолов], из которых были получены 2-арил-2-(3-оксоиндолин-2-

ил)ацетонитрилов. Это позволяет получать целевые продукты в меньшее число стадий и с более высокими суммарными выходами.

В третьем разделе описан синтез 2-[(арил)(2-ариндол-3-ил)метил]-4,5-диметилизоксазолов как нового класса соединений, которые могли бы служить предшественниками обсуждавшихся ацетамидов и проявлять сходную физиологическую активность, не подвергаясь нежелательным метаболическим превращениям. Синтез этих соединений включал многостадийную последовательность, включающую образование халконов, присоединение к ним цианид-иона, реакция продукта Михаэля с 2-амино-2-метилпропан-1-олом, образование фенилгидразона и его перегруппировку в индол по методу Фишера. Получена серия соответствующих соединений.

Четвертый раздел посвящен изучению физиологической активности соединений, полученных в первых трех разделах. Проведен анализ полученных результатов. Отмечено, как заместители влияют на физиологическую активность соединений.

В разделе 5 обсуждаются синтез и антипролиферативная активность 2-арил-2-(индол-2-ил)ацетамидов.

Самой большой частью работы является экспериментальная часть. Она содержит основную информацию о впервые синтезированных соединениях, а именно данные ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения. Структура одного продукта однозначно доказана данными рентгеноструктурного анализа.

Материалы диссертации опубликованы в 3 статьях в международных журналах, индексируемых системами Web of Science и Scopus, а также в 4 тезисах докладов на российских и международных конференциях. Автореферат и научные публикации полно отражают содержание диссертации.

Замечания.

1. Общим замечанием является большое количество опечаток, ошибок, несогласованных предложений, что серьезно затрудняет чтение текста.
2. Литературный обзор написан в перечислительном стиле, нет попыток обобщить и систематизировать приведенные данные (например, по типам реакций, использованных для построения целевого скелета или обсуждаемого фрагмента, по типам образующихся связей или как-то иначе). В сочетании с опечатками и ошибками это мешает сделать из обзора четкие выводы о том, какие методы являются более предпочтительными. Кроме того, начало второй главы и, особенно, раздел 2.5 содержат обсуждение литературных данных, относящихся к теме обзора, но не упоминавшихся там, что представляется неуместным. При этом в литобзоре было бы очень уместно привести механизм образования соединений 54 (схема 58).

3. Механизмы обнаруженных реакций следовало бы, с моей точки зрения, изучить более детально. Предложенные механизмы вызывают сомнения. В частности, для образования соединений **6** предложен сложный процесс превращения интермедиата **13** в интермедиат **14**, включающий одновременное движение трех пар электронов, что требует, однако, эффективного перекрывания вовлеченных в процесс орбиталей. Из приведенной схемы такое перекрывание увидеть невозможно. Кроме того, словесное описание представляется не очень корректным. Так, восстановление карбонильной группы в **8** обязано предшествовать атаке алкохолят-иона на нитрил. А атака эта не является гидролизом цианогруппы. Кроме того, хотя превращение **59** в **47** во многом аналогично по своей сути фрагментации Гроба, не совсем понятно, почему основание должно отщеплять именно этот протон, когда в **59** есть более кислые протоны (например, в α -положении к имидатной группе). Хотелось бы увидеть хоть какой-то комментарий на эту тему. При этом данные по дейтерообмену в дейтерометаноле ничего не говорят в пользу данного механизма, поскольку этот обмен мог происходить уже в самом продукте **47** в результате основнокатализируемого депротонирования 2,2-диарилацетамида. Если бы автор сделал контрольный опыт с соединениями **47**, была бы информация для такого обсуждения.

4. Не совсем понятен порядок изложения материала. Первые три раздела обсуждения результатов описывают синтез соединений, четвертый – изучение физиологической активности, затем – снова синтез и изучение биоактивности.

5. В структуре соединения **18** сделаны сразу две ошибки

6. Раздел 2.5 посвящен ацетамидам, но часть его включает обсуждение соответствующих аминов.

7. Возвращаясь к механизмам, приведенные расчеты могут быть рассмотрены как серьезное доказательство в пользу механизма, предложенного в работе. Однако возможно, что есть и другой путь, приводящий к тем же продуктам. Автор написал, что другие пути изучались, но ничего не сказал, какие это были пути и какие были получены результаты.

Отдельно следует отметить, что автореферат также написан с большим количеством ошибок и неграмотных выражений. В автореферате немало места уделено обсуждению литературных данных. Но автореферат должен суммировать результаты работы исследователя, а не данные литературы. Лучше было бы привести в нем таблицы оптимизации реакций, их механизмы и обсуждение последних.

Указанные замечания, однако, не снижают общего хорошего впечатления от данной квалификационной работы, включающей большую синтетическую работу и важные исследования физиологической активности.

Диссертационная работа И.К. Кузьмина «Синтез и противоопухолевая активность 2-, 3-индолилацетамидов и их аналогов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу; по объему выполненных исследований, актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г, № 842 (в текущей редакции), а ее автор – Кузьмин Илья Константинович – заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук (специальность 1.4.3. (02.00.03) – органическая химия), доцент, гл.н.с., заведующий лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем (№ 33) Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН)

08.12.2025

Тел.: +7-499-137-7098; e-mail: trush@ioc.ac.ru

Трушков Игорь Викторович

Адрес места работы:

119334, Москва, Ленинский пр., 47, Телефон: +7 499 137-29-44; Факс: +7 499 135-53-28.

E-mail: secretary@ioc.ac.ru; <https://zioc.ru>

Подпись Трушкова Игоря Викторовича удостоверяю.

Научный секретарь Института органической химии

им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец