

Отзыв официального оппонента

Гулевской Анны Васильевны *на диссертацию Кузьмина Илья Константиновича* на тему “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

Актуальность темы и цель диссертационной работы. Диссертационная работа И.К. Кузьмина посвящена разработке эффективных методов синтеза индол-2-ил- и индол-3-илацетамидов и исследованию их противоопухолевой активности. Значимость производных индола общеизвестна. Индолное ядро - фундаментальный гетероциклический мотив, присутствующий во множестве биоактивных соединений, включая обширные семейства индольных алкалоидов, фармацевтические препараты и агрохимикаты. Ароматический характер индола способствует разнообразным взаимодействиям с биологическими макромолекулами, включая образование водородных связей, π - π -стэкинг и гидрофобные взаимодействия, необходимые для высокой аффинности связывания и селективности в отношении терапевтических мишеней. Производные индола играют ключевую роль в лечении различных заболеваний, включая рак, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, неврологические расстройства, инфекционные заболевания и воспаления.

Синтез производных индола претерпел существенные изменения со времени пионерской работы Эмиля Фишера в 1883 году. Этот и другие классические методы остаются основополагающими, но появилось и множество других эффективных методов синтеза индолов, основанных на катализе переходными металлами, комбинаторных подходах и принципах “зелёной химии”. Эти синтетические инновации способствовали быстрому получению структурно разнообразных производных индола, что позволило применять их для высокопроизводительного скрининга и рационального дизайна лекарственных препаратов. Поэтому тематика, выбранная диссертантом, безусловно, актуальна как с теоретической, так и практической точек зрения.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа И.К. Кузьмина представлена на 171 странице машинописного текста, имеет классическую структуру, включающую введение, литературный обзор (глава 1), обсуждение собственных исследований автора (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), заключение и список литературы. Работа содержит 150 ссылку на литературные источники, 61 схему, 7 таблиц и 24 рисунка.

Во **Введении** автор указывает на актуальность выбранной тематики диссертации, убедительно аргументирует необходимость выполненного исследования, формулирует его цели и задачи, а также перечисляет положения, выносимые на защиту.

В **главе 1** диссертации представлен литературный обзор методов синтеза индол-2-ил- и индол-3-илацетамидов, а также их аналогов. В нем последовательно рассмотрены современные подходы к синтезу индол-2-ил- и индол-3-илацетамидов, содержащих как ациклический ацетамидный фрагмент, так и являющийся частью циклической системы (индолилциклоалканы, β -карболины, γ -карболины, индолоазепиноны и пр.). Представлены данные о биологической активности обсуждаемого класса соединений. Обзор (всего 68 наименований) содержит ссылки преимущественно на работы, опубликованные после 2010 года, что позволяет читателю оценить современное состояние исследований в указанной области.

Глава 2 состоит из трех разделов. В **разделе 2.1** представлен разработанный диссертантом метод синтеза 2-арил-2-(2-арил'-1H-индол-3-ил)ацетамидов из доступных 2-(арил)-2-(3-оксо-2-арил'-индолин-2-ил)ацетонитрилов. Показано, что при обработке

борогидридом натрия в этаноле последние претерпевают каскадное превращение, включающее восстановление карбонильной группы, гетероциклизацию в 3,3a,4,8b-тетрагидро-2*H*-фуоро[3,2-*b*]индол-2-имины и перегруппировку с раскрытием тетрагидрофуранового кольца, сопровождающуюся 1,2-алкильным сдвигом. Несмотря на сложный характер процесса выходы в нем в отдельных случаях достигают 94-95%. Об эффективности метода свидетельствует синтез “библиотеки” целевых продуктов (32 примера).

В разделе 2.2 показано, что 2-арил-2-(2-арил'-1*H*-индол-3-ил)ацетамиды могут быть также получены путем восстановительной перегруппировки 4'-арил'-2-арил-4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов]. Ранее проф. А.В. Аксеновым и сотр. было показано, что 4'-арил'-2-арил-4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] трансформируются в 2-(арил)-2-(3-оксо-2-арил'-индолин-2-ил)ацетонитрилы в среде триэтиламина или фосфорной кислоты. Поэтому взаимосвязь превращений, описанных в разделах 2.1 и 2.2, очевидна. Результаты этой части работы представлены в двух статьях: *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 13955-13964; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2024**, *102*, 129681.

Раздел 2.3 диссертации посвящен 5-стадийному синтезу 2-(арил(2-арил'-1*H*-индол-3-ил)метил)-4,5-дигидрооксазолов (аналогов 2-арил-2-(2-арил'-1*H*-индол-3-ил)ацетамиды с “замаскированной” амидной группой) из доступных ацетофенонов и ароматических альдегидов. Подобная “маскировка” необходима для предотвращения глюкуронирования амидной группы и, как следствие, быстрого выведения биологически активного препарата из организма. На одной из стадий применялось микроволновое облучение, две последние стадии процесса были выполнены в однореакторном режиме. Выходы на всех этапах варьировались от умеренных до хороших. В результате была получена серия из 12 целевых соединений, что, по-видимому, потребовало от диссертанта немалых усилий, учитывая многостадийный характер предложенного метода. Результаты этой части работы представлены в статье: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2024**, *102*, 129681.

В разделе 2.4 представлены результаты биологических испытаний 2-арил-2-(2-арил'-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов и изостерных 2-(арил(2-арил'-1*H*-индол-3-ил)метил)-4,5-дигидрооксазолов. Установлено, что полученные соединения способны подавлять рост и размножение (пролиферацию) некоторых линий раковых клеток, в частности, нейробластомы. При этом оксазолиновая серия менее активна по сравнению с амидными производными. Ключом к высокой антипролиферативной активности в амидной серии соединений был β-нафтильный заместитель в положении С(2) индола, а в серии оксазолинов тетралиновый фрагмент был эффективен в том же положении.

В заключительном разделе этой главы обсужден синтез и антипролиферативная активность 2-(1*H*-индол-2-ил)-2-арилацетамидов. Последние были получены обработкой (*E*)-2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрилов избытком борогидрида натрия в спирте. Каскадное превращение включало несколько стадий восстановления, гетероциклизации в фуороиндолы и раскрытия фуранового кольца. На основании квантово-химических расчетов и ЯМР экспериментов был предложен его механизм. Получена серия из 20 целевых соединений, три из которых, содержащие две метоксигруппы в положениях 5 и 6 индольного кольца, продемонстрировали умеренную активность в отношении клеток нейробластомы. Результаты этой части работы представлены в статье: *Tetrahedron*, **2025**, *175*, 134515.

Глава 3 диссертации содержит общую часть с описанием использованных в исследовании спектральных и прочих научных приборов, а также сводку синтетических методик с цифровым описанием физико-химических характеристик полученных веществ.

Завершает диссертацию Заключение, которое соответствует сформулированным во введении целям и задачам исследования.

Научная новизна и теоретическая значимость. Тщательный анализ результатов исследования, автореферата и публикаций И.К. Кузьмина показывает, что рецензируемую работу отличает высокий уровень научной новизны и очевидная практическая значимость. Полученные диссертантом данные – это определенный теоретический вклад в химию индола, а также практический вклад в медицинскую химию.

Обнаружены три типа каскадных превращений 2-(арил)-2-(3-оксо-2-арил'-индолин-2-ил)ацетонитрилов, 4'-арил'-2-арил-4'Н-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] и (E)-2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрилов в индолилацетамиды, протекающих под действием борогидрида натрия и включающих одну или две стадии восстановления, гетероциклизации в фууроиндолы, раскрытия гетерокольца, 1,2-сигматропного сдвига и протонного переноса.

Практическая значимость. Разработаны эффективные методы синтеза ранее неизвестных или труднодоступных 2-арил-2-(2-арил'-1H-индол-3-ил)ацетамидов, 2-(арил(2-арил'-1H-индол-3-ил)метил)-4,5-дигидрооксазолов и 2-(1H-индол-2-ил)-2-арилацетамидов. Получены обширные серии указанных соединений. Предложенные синтетические методы отличаются мягкими условиями, простотой выполнения и доступностью исходных веществ.

Установлено, что 2-арил-2-(2-арил'-1H-индол-3-ил)ацетамидов, 2-(арил(2-арил'-1H-индол-3-ил)метил)-4,5-дигидрооксазолов и некоторые 2-(1H-индол-2-ил)-2-арилацетамиды способны подавлять рост и размножение (пролиферацию) некоторых линий раковых клеток, в частности, нейробластомы. Показано, что лидерами среди перечисленных соединений являются 2-арил-2-(2-арил'-1H-индол-3-ил)ацетамиды, обладающие субмикромольной активностью по отношению к нескольким линиям раковых клеток и высокой селективностью в отношении здоровых клеток.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных и направленном органическом синтезе в соответствии с его теоретическими принципами. Строение синтезированных соединений подтверждено с применением комплекса физико-химических методов: ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопии, рентгеноструктурного и масс-спектрометрии высокого разрешения.

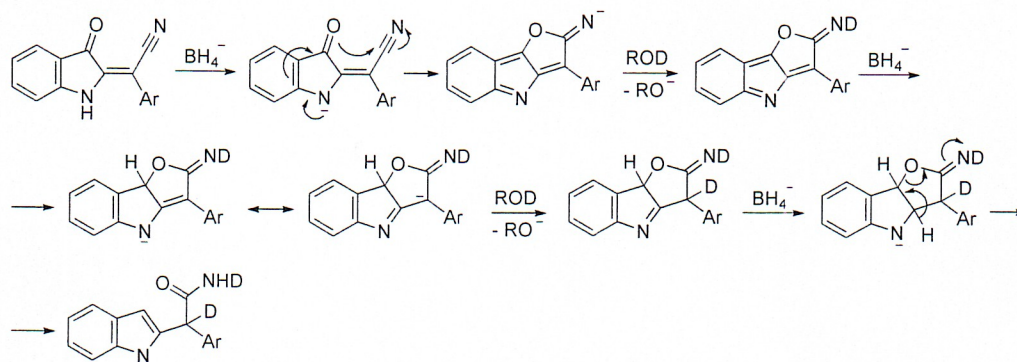
Достоверность результатов обеспечена воспроизводимостью экспериментальных данных, применением современного сертифицированного спектрального оборудования и методик обработки спектральных данных, соответствием результатов и выводов диссертации современным теоретическим концепциям органической химии.

Высокий научный уровень выполненного исследования подтвержден наличием у диссертанта 7 научных работ, из которых 3 – статьи, опубликованные в зарубежных рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы Scopus и Web of Science и определенных перечнем ВАК РФ. Результаты работы докладывались на всероссийских и международных конференциях (4 тезиса докладов). Автореферат и публикации соответствуют и в полной мере освещают результаты выполненной работы. Выводы к диссертации сформулированы корректно.

Вопросы для дискуссии и замечания:

1. Литературный обзор страдает “косноязычием”, содержит множество стилистических погрешностей. Диссертант приводит обширные схемы синтеза производных индола, не заботясь особо о комментариях, не нумерует соединения в схемах и использует огромное количество нерасшифрованных аббревиатур. Общий список сокращений в диссертации также отсутствует.
2. Диссертация защищается по специальности 1.4.3 – Органическая химия. Однако разделы, посвященные синтезу, чересчур кратки и не описывают особенностей протекания тех или иных реакций, не обсуждают структуру полученных хиральных соединений.

3. В разделе 2.2 диссертации следовало бы привести механизм перегруппировки 4'-арил'-2-арил-4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] в 2-(арил)-2-(3-оксо-2-арил'-индолин-2-ил)ацетонитрилы, тем более, что в статье *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2024**, *102*, 129681 он обсуждался.
4. Из раздела 2.5 не ясно, как получали исходные (*E*)-2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрилы **54**. Только из заключительных фраз этого раздела “нами был разработан короткий двухстадийный метод синтеза 2-(индол-2-ил)-2-арилацетамидов (**47**), начиная с *o*-нитроацетофенонов и ароматических альдегидов” можно предположить, что диссертант использовал ранее описанную в литературе процедуру, представленную на схеме 58. Подробности этого синтеза в диссертации отсутствуют. В экспериментальной части приведена методика синтеза и характеристики только одного соединения **54an**.
5. Почему диссертант не рассматривает депротонирование исходных NH-индолов **8** и **54** как первую стадию восстановительных перегруппировок в соединения **6** и **47**, соответственно? Например, дейтерирование по α -углеродному атому ацетамидного фрагмента соединения **47** в модельном ЯМР эксперименте можно представить следующей схемой:



6. Оформление результатов работы – это одна из стадий научных исследований, возможно рутинная, но не менее важная. Умение представлять результаты исследований в виде статей, докладов – одно из квалификационных требований ученого. Картина выполненного диссертантом исследования, к сожалению, испорчена большим количеством опечаток как в тексте, так и схемах. Вызывает вопросы странная нумерация соединений, когда после соединения **14** идет соединение с номером **32**, после соединения **38** следуют соединения **15-22**, затем продолжают номера с **39**. Часть ссылок в списке литературы оформлены не по ГОСТу (ссылки 57, 76-80, 87, 100, 109, 114, 132, 134-136, 139), допущены опечатки в названиях журналов (см. ссылки 28, 30, 40, 46, 85, 88, 102).

Считаю, что диссертационное исследование И.К. Кузьмина соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в следующих пунктах: выделение и очистка новых соединений, открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Диссертационное исследование И.К. Кузьмина “Синтез и противоопухолевая активность 2-, 3-индолилацетамидов и их аналогов”, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение, а именно разработки эффективных методов синтеза производных индола с противоопухолевой активностью. По актуальности поставленных задач, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости, степени обоснованности выводов, объему выполненных исследований диссертационная работа “Синтез и противоопухолевая активность 2-, 3-индолилацетамидов и их аналогов”

соответствует требованиям п.п.9-14 “Положения о порядке присуждения учёных степеней”, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в последней редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Кузьминов Илья Константинович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Я, Гулевская Анна Васильевна, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.398.05, и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Официальный оппонент:


Гулевская Анна Васильевна, профессор, доктор химических наук по специальности 1.4.3. (ранее 02.00.03) Органическая химия, заведующий кафедрой органической химии химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» (ЮФУ)

Почтовый адрес: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Р. Зорге, д. 7, химический факультет ЮФУ


Телефон: +7 928 197 20 78

Электронный адрес: agulevskaya@sfedu.ru

Дата 14.11.2025 г.

_____  _____ (А.В. Гулевская)

Подпись А.В. Гулевской заверяю

Декан химического факультета ЮФУ, к.х.н. _____  _____ Е.А. Распопова

