

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.398.05, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24.12.2025 года № 13

О присуждении Кузьминову Илье Константиновичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и противоопухолевая активность 2-, 3-индолилацетамидов и их аналогов» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 21.10.2025 г., протокол № 12, диссертационным советом 24.2.398.05, созданным на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1, утвержден приказом Минобрнауки России № 142/нк от 15.02.2022 г.

Соискатель Кузьминов Илья Константинович, 5 марта 1997 года рождения, в 2019 году окончил с отличием бакалавриат ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» по направлению «Химия». В 2019 – 2021 гг. проходил обучение в магистратуре 04.04.01 «Химия», специализация «Органическая химия». В 2019 г. под руководством Аксенова Дмитрия Александровича, к.х.н., доцента кафедры органической химии, с отличием защитил магистерскую диссертацию на тему «Восстановительная перегруппировка (2,3-дигидро-3-оксо-1*H*-индол-2-ил)-ацетонитрилов в 3-индолилацетамиды»

В период подготовки диссертации с 01.09.2021 по 31.08.2025 Кузьминов Илья Константинович являлся аспирантом очной формы обучения по

направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) Органическая химия. С 2019 года занимал должность лаборанта научно-исследовательской лаборатории физических методов исследования кафедры органической химии химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет». С 1 сентября по 14 ноября 2025 года работал в должности ассистента кафедры химии и химической технологии Невинномысского технологического института (филиала) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» и ассистента кафедры физической химии химического факультета по совместительству; с 14 ноября по настоящее время – в должности лаборанта кафедры физической химии химического факультета и ассистента той же кафедры по совместительству.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 18 выдана 20 марта 2025 года федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии химического факультета химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет».

Научный руководитель – Аксенов Александр Викторович, доктор химических наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, декан химического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет».

Официальные оппоненты:

Трушков Игорь Викторович, доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем №33 федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН»;

Гулевская Анна Васильевна, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет»;

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (г. Москва), – в своем положительном отзыве, составленном Воскресенским Леонидом Геннадьевичем, доктором химических наук, профессором, деканом факультета физико-математических и естественных наук, заведующим кафедрой органической химии, утвержденном Костиным Андреем Александровичем, доктором медицинских наук, профессором, член-корр. РАН, первым проректором – проректором по научной работе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», указал, что автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и оформлен в соответствии с требованиями. Опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации, а также положения, выносимые на защиту.

Диссертационная работа соответствует п. 1 «Выделение и очистка новых соединений» и п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа «Синтез и противоопухолевая активность 2-, 3-индолилацетамидов и их аналогов» полностью соответствует требованиям, установленным п.п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор – Кузьминов Илья Константинович – заслуживает

присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв обсуждён и утверждён на заседании кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» 27 ноября 2025 г., протокол № 0200-15-04/06.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ в том числе по теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных материалов диссертационных исследований. Общий объем публикаций 24 п.л., авторский вклад – 2,03 п.л.

Наиболее значимые публикации по теме диссертации:

1. Aksenov, A.V. Reductive Cleavage of 4'H-Spiro[indole-3,5'-isoxazoles] En Route to 2-(1*H*-Indol-3-yl)acetamides with Anticancer Activities / A.V. Aksenov, N.K. Kirilov, N.A. Arutiunov, D.A. Aksenov, I.K. Kuzminov, N.A. Aksenov, D.N. Turner, S. Rogelj, A. Kornienko, M. Rubin // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 87. – № 21. – P. 13955-13964. – (10.0 п.л. / 1.0 п.л.)
2. Aksenov, D.A. 2-(3-Indolyl)acetamides and their oxazoline analogues: Anticancer SAR study / D.A. Aksenov, J.L. Smith, A.V. Aksenov, L.A. Prityko, N.A. Aksenov, I.K. Kuzminov, E.V. Aleksandrova, P. Sathish, N. Mesa-Diaz, A. Vernaza, A. Zhang, L. Du, A. Kornienko // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 2024. – V. 102. – P. 129681. – (6.0 п.л. / 0.46 п.л.)
3. Aksenov, D.A. Convenient synthesis and antiproliferative activity of 2-(Indol-2-yl)-2-arylacetamides / D.A. Aksenov, G.E. Fernandez, I.K. Kuzminov, N.A. Arutiunov, E.V. Aleksandrova, A.V. Aksenov, A. Vernaza, J. Ramirez, K. Ross, J.L. Smith, L. Du, P. Sathish, D.J. Tantillo, A. Kornienko // *Tetrahedron* – 2025. – V. 175. – P. 134515. – (8.0 п.л. / 0.57 п.л.)

Публикации соискателя в полной мере отражают результаты, полученные в ходе подготовки диссертационной работы. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

На диссертацию и автореферат поступило 4 отзыва:

1) доктора химических наук, профессора, заведующего лабораторией гетероатомных соединений Института нефтехимии и катализа федерального государственного бюджетного учреждения науки «Уфимский федеральный исследовательский центр РАН», Ахметовой Вниры Рахимовны:

– По изложенному материалу в автореферате имеются несущественные вопросы и замечания.

1. Достоверность полученных результатов не полностью отражена в автореферате. Имеются исследования по мониторингу интермедиатов с помощью ЯМР и по квантово-химическим расчётам их энергий образования для предлагаемого механизма перегруппировки оксо-индолилнитрилов в ацетамиды через трициклические индолилдигидрофураны. Однако автор, к сожалению, не обсуждает строение новых веществ методами анализа: (1D и 2D) ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, PCA.

2. В то же время в работе продемонстрированы компетенции по биомедицинским исследованиям. Автор осуществил поиск, дизайн и синтез соединений-лидеров с противоопухолевой активностью. Причём обсуждение по медицинской химии занимает значительную часть в автореферате, тем не менее не понятно, почему специальность 1.4.16 «Медицинская химия» не указывается в работе И. К. Кузьмина. Также автор не уточняет, где и кем были выполнены биомедицинские исследования.

3. Имеются погрешности редакционного характера: в автореферате на стр. 5 в разделе «Апробация работы» не указан город, где проходила международная конференция «NewTrendsChem–2025». На стр. 9 изопропильная группа названа «изопропиловая». На стр. 10 номер соединения 6 не выделен жирным шрифтом. На стр. 17 в первом предложении нет согласования со словом «катализируется». На стр. 22 во втором выводе нет согласования со словом «синтетические». На стр. 23 вывод 5 не содержит конкретно полученные результаты.

2) доктора химических наук, профессора, профессора кафедры фундаментальной и прикладной химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева», Великородова Анатолия Валериевича:

По содержанию и оформлению автореферата имеются небольшие вопросы.

1. Оценивалась ли LD_{50} соединений лидеров?
2. Какова концентрация РРА в превращении, приведённом на схеме 7?

3) доктора химических наук, профессора, профессора кафедры химии и технологии органических соединений азота инженерно-технологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт» (технический университет), Трифонова Ростислава Евгеньевича:

1. Некоторое недопонимание и вопросы вызывает механизм, предложенный автором в 1-м разделе Основного содержания (схема 4). Такой сдвиг характерен для заряженных фрагментов, и в данном случае может мигрировать карбанионная частица. Индольная система обладает хоть и слабой, но фиксируемой NH -кислотностью, и интермедиатами в таком процессе могут быть индолиды. Было бы целесообразно проверить возможность протекания данной реакции с участием других восстановителей.

2. При обсуждении результатов исследования биологической активности следовало привести данные для препаратов сравнения, экспериментально определённые в тех же условиях.

4) кандидата химических наук, ведущего научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории органического синтеза федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Учушкина Максима Григорьевича:

При знакомстве с работой возник вопрос относительно превращений, указанных на схемах 3,5,11, протекающих под действием $NaNH_4$ в спирте: действительно ли перегруппировки протекают в ходе восстановления в условиях реакции, а не на стадии квенча водой или в процессе хроматографической очистки? Проводились ли контрольные эксперименты, подтверждающие механизм?

На все поступившие вопросы и замечания соискателем даны исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов Трушкова И.В. и Гулевской А.В. обоснован их высокой профессиональной компетенцией в области органической химии и химии гетероциклических соединений, изучения механизмов реакций, публикационной активностью, способностью определить научную и практическую ценность диссертации; выбор ведущей организации – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (г. Москва), публикациями преподавателей университета в области органической химии по развитию рациональных путей синтеза сложных молекул, изучению механизмов реакций и выявлению закономерностей типа «структура-свойство».

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан эффективный способ получения 2-замещенных-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов неизвестной ранее восстановительной перегруппировкой 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов боргидридом натрия в спирте;

предложен новый подход к синтезу 2-замещенных-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов, осуществляемый из синтетических предшественников 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов - 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов], используя боргидрид натрия в спирте;

введен эффективный метод синтеза 2-(замещенных-(2-(арил)-1*H*-индол-3-ил)метил)-4,5-дигидрооксазолов – циклических аналогов 2-замещенных-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов;

показан новый метод синтеза 2-индолилацетамидов, основанный на реакции восстановления 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрилов боргидридом натрия;

исследовано, что значительная часть полученных соединений проявляет противоопухолевую активность по отношению к различным культурам раковых клеток. Особый интерес представляют 3-индолилацетамиды, которые обладают субмикромольной активностью по отношению к нескольким линиям раковых клеток и высокой селективностью в отношении здоровых клеток.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

разработан новый тип восстановительной перегруппировки 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов, 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов], и 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрилов иницируемой боргидридом натрия в этиловом спирте;

применительно к проблеме диссертации результативно использован комплекс методик и подходов, позволивших произвести всестороннее исследование: классические приёмы и методы органического синтеза, физико-химические методы анализа для подтверждения структуры полученных соединений;

изложены результаты исследования биологической активности некоторых полученных целевых соединений;

разработан эффективный синтез 2-, 3-индолилацетамидов, путем восстановления соответствующих 3-цианокетонов в мягких условиях боргидридом натрия в спирте;

изучен новый многостадийный подход к синтезу 2-(замещенных-(2-(арил)-1*H*-индол-3-ил)метил)-4,5-дигидрооксазолов – циклических аналогов 2-замещенных-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждены тем, что:

показана возможность получения 2-замещенных-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов или 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] путем проведения восстановительной перегруппировки боргидридом натрия в спирте;

разработаны методы синтеза ранее недоступных 2-(замещенных-(2-(арил)-1*H*-индол-3-ил)метил)-4,5-дигидрооксазолов – циклических аналогов 2-замещенных-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов из коммерчески доступных ацетофенонов и альдегидов;

продемонстрирована реакция восстановления 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрилов в реакциях с боргидридом натрия в этиловом спирте;

изучена биологическая активность полученных соединений в отношении различных линий раковых клеток. Особый интерес представляют 3-индолилацетамиды, обладающие противоопухолевой активностью к нескольким линиям раковых клеток и высокой селективностью по отношению к здоровым клеткам.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты были получены на современном научном оборудовании, продемонстрирована воспроизводимость результатов исследования на различных уровнях, экспериментальные данные получены с привлечением физико-химических методов исследования, актуальных для данной диссертации, таких как ИК-спектрофотометрия, одномерная и двумерная ЯМР-спектроскопия ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS), рентгеноструктурный анализ;

теория построена на известных, проверенных данных, положениях современной органической химии, согласуется с известными закономерностями и опубликованными данными по теме диссертации и по смежным отраслям;

идея базируется на анализе практик по модификации молекул метаболически нестабильных 3-индолилацетогидроксамовых кислот с целью замены фрагмента гидроксамовой кислоты на амидную группу или дигидрооксазолиновый фрагмент;

использовано сравнение авторских данных и данных по рассмотренной тематике, опубликованных ранее;

установлено строение полученных соединений, многие из которых были синтезированы впервые, с помощью комплекса современных физико-химических методов;

использованы материалы опубликованных источников и электронных баз данных с целью сравнения результатов, полученных ранее другими исследователями по тематике диссертационной работы с результатами, полученными автором: проведенный анализ подтвердил актуальность и новизну исследований, посвященных разработке нового общего метода синтеза производных 3-индолилацетогидроксамовых кислот, в частности, 2-замещенных-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов, а также 2-(1*H*-Индол-2-ил)-

2-(арил)ацетамидов на основе взаимодействий 3-цианокетонных предшественников с боргидридом натрия. Продемонстрирован новый многостадийный метод синтеза 2-(замещенных-(2-(арил)-1*H*-индол-3-ил)метил)-4,5-дигидрооксазолов из коммерчески доступных ацетофенонов и альдегидов.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии в реализации всех этапов исследования: сборе, обобщении, систематизации, интерпретации и анализе фактического и теоретического материала, формулировании на основе проведенного анализа теоретических положений, обуславливающих научную новизну исследования; разработке плана синтеза новых соединений и его осуществлении; подготовке соединений для спектральных исследований и анализе полученных данных; апробации и подготовке к публикации результатов работы.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания:

1. Большое количество аббревиатур, в том числе на английском языке, без соответствующих расшифровок затрудняет восприятие текста и схем.
2. В диссертационной работе отсутствует пояснение, почему превращение **56** в **57** (иминиевого иона в имин, судя по схеме 61) в тексте на стр. 73 доказывает предложенный механизм.
3. В диссертации не рассматривается депротонирование исходных NH-индолов 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов и 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрилов как первую стадию восстановительных перегруппировок в соединения 2-фенил-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов и 2-(1*H*-Индол-2-ил)-2-(арил)ацетамидов, соответственно.
4. В обсуждении результатов приводится очень краткое описание для синтеза 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрилов.

Соискатель Кузьминов Илья Константинович частично согласился с замечаниями, ответил на заданные в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию, обосновав свою точку зрения относительно поступивших замечаний, в том числе, редакционного характера.

На заседании 24 декабря 2025 года диссертационный совет принял

решение: за решение научной задачи, направленной на поиск новых методов синтеза 2- и 3-индолилацетамидов и их производных, а также исследование биологической активности полученных соединений, присудить Кузьминову Илье Константиновичу ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 11 докторов наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из 13 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 12, «против» – 0.

Председатель диссертационного совета
доктор химических наук,
профессор



Аксенова Инна Валерьевна

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук

Александрова Елена Викторовна

24.12.2025 г.