

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Аксенова Дмитрия Александровича**

«Синтез и особенности поведения 3-цианокетонов различного строения в каскадных превращениях», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Д. А. Аксенова посвящена системному исследованию синтеза и реакционной способности функционализированных циклических и ациклических β -цианокетонов, а также использованию этих соединений и их предшественников в каскадных и *one-pot* превращениях. Выбранная тема относится к актуальным направлениям современной органической химии. Сочетание в одной молекуле цианогруппы, карбонильного центра и дополнительных функциональных фрагментов создает предпосылки для управляемого формирования нескольких связей и циклов за одну синтетическую операцию. Такой подход важен как для развития методологии органического синтеза, так и для получения структурно разнообразных гетероциклических соединений, представляющих интерес для медицинской химии.

Цель работы сформулирована достаточно четко и состоит в синтезе и изучении поведения 3-цианокетонов различного строения, поиске способов их активации в каскадных превращениях и выявлении среди полученных соединений веществ с противоопухолевой активностью. Поставленные задачи охватывают получение ациклических и циклических β -цианокетонов, исследование превращений 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, спиро[индол-изоксазолов], 2-нитрохалконов и 5-гидрокси-3,5-диарилпиррол-2-онов, а также установление строения продуктов и оценку их биологического действия. Несмотря на значительную широту материала, эти направления объединены общей концепцией использования полифункционального цианокарбонильного фрагмента как синтетической платформы.

К наиболее существенным результатам следует отнести разработку формальной [4+1]-спироциклизации нитроалкенов с индолами с образованием 4'-H-спиро[индол-3,5'-изоксазолов]. Показаны диастереоселективность процесса и сохранение энантиомерной чистоты при использовании хиральных субстратов; для одного из вариантов продемонстрирована препаративная реализация вплоть до загрузки 1,5 кг. Значительный научный интерес представляет установленная взаимосвязь между строением спироциклических продуктов, 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилами и реакционноспособными 3H-индол-3-онами, а также использование последних в нуклеофильных присоединениях и реакциях циклоприсоединения.

В работе выявлен ряд новых перегруппировок и циклизаций. В частности, описаны превращения N-замещенных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов через образование циклопропанового интермедиата и расширение цикла с получением 4-хинолонов; установлена общая щелочная циклизация циклических и ациклических β -цианокетонов в лактамы; разработан 5-эндо-триг подход к 5-гидрокси-3,5-диарил-1H-пиррол-2-онам. Существенный интерес представляют перегруппировка при восстановлении NaBH_4 , ведущая к 2-замещенным 2-(2-арил-1H-индол-3-ил)ацетамидам, превращение 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолильные изомеры, а также управляемое изменение региоселективности реакций 2-нитрохалконов с цианид-ионом. Совокупность этих результатов действительно выходит за рамки набора отдельных препаративных

наблюдений и формирует целостную картину реакционной способности исследованного класса соединений.

Практическая значимость исследования определяется разработкой более 30 (тридцати) синтетических методов, многие из которых обеспечивают доступ к ранее труднодоступным индольным, оксиндольным, пирролоновым, хинолоновым и конденсированным гетероциклическим системам. Биологический раздел не является формальным приложением к синтетической части: по данным автореферата, для ряда 2-(3-индолил)ацетамидов установлены субмикромольные значения IC_{50} в отношении клеток нейробластомы, сохранение активности на других опухолевых линиях и отсутствие выраженного действия на нормальные фибробласты; отдельные серии исследованы также в условиях гипоксии и на моделях с различной лекарственной чувствительностью. Эти результаты представляют интерес для дальнейшего поиска соединений-лидеров, хотя требуют осторожной фармакологической интерпретации.

Автореферат в целом дает целостное представление о логике исследования, его экспериментальной базе и полученных результатах. Каких-либо критических замечаний по работе не имеется.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям ВАК, установленным п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, **Аксенов Дмитрий Александрович**, заслуживает присуждение ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

доктор химических наук



Ларионов Владимир Анатольевич

Специальность – 1.4.3. Органическая химия, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией Стереонаправленного синтеза биоактивных соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Телефон: +7 (499) 135 5047

E-mail: larionov@ineos.ac.ru

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru/>

Подпись Ларионова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.



___ / Гулакова Е. Н. /

10 сентября 2026 г.