

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор ФГБНУ "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе",

А.Е. Щекотихин

3 сентября 2026 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Акуловой Алеси Сергеевны на тему «Синтез на основе кетонитрилов аналогов 2-(1*H*-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 А.С., выполненная в Северо-Кавказском федеральном университете на кафедре органической химии, посвящена синтезу 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов из 2,4-диарилоксобутиронитрилов (β -цианокетонов) и изучению их химических трансформаций. В настоящее время особое значение приобретают синтетические работы, направленные на получение практически значимых соединений, и представленная диссертация в полной мере отвечает этому требованию. β -Цианокетоны в условиях щелочного катализа способны к внутримолекулярной циклизации в 5-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пирролы, которые оказались очень активными и перспективными субстратами для получения различных гетероциклов индольного ряда с ценными биологическими свойствами. Таким образом, углубленное изучение β -цианокетонов и продуктов, образующихся на их основе, определяет актуальность данного исследования, а полученные результаты представляют большой синтетический и практический интерес. Цель и задачи диссертации базируются на работах кафедры в области индолов, которые проводятся в течение последних 15 лет и хорошо известны в научном мире благодаря многочисленным публикациям в самых престижных российских и зарубежных журналах.

Диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы (1 глава), обсуждения результатов (2 глава), экспериментальной части (3 глава), выводов и списка литературы. Работа изложена на 164 страницах, включает 62 схемы, 5 таблиц, 7 рисунков и библиографический список, содержащий 153 ссылки.

Во введении автором обоснована актуальность темы диссертации, четко сформулированы цели и задачи, что дает ясное представление о направлениях выполненного исследования, обозначены научная новизна и практическая значимость работы, а также приведен список конференций, на которых были представлены основные результаты работы.

Литературный обзор (26 страниц) состоит из 3 разделов, которые включают синтез α - и β -цианокетонов, методы получения производных γ -лактамов, а также новые подходы к синтезу 5-гидрокси-пиррол-2-онов на основе β -цианокетонов. Представленный материал позволяет высоко оценить синтетическую значимость и научную новизну настоящей диссертации.

Вторая глава диссертационной работы посвящена обсуждению результатов и состоит из шести разделов. Первый из них посвящен исследованию реакции Фриделя-Крафтса 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов, образующихся при внутримолекулярной циклизации 2,4-диарил-4-оксобутиронитрилов в ДМСО в присутствии КОН, с различными индолами. В разделе 2 описана конденсация Кневенагеля индол-4-карбальдегида с β -цианокетонами, которая через внутримолекулярную реакцию по типу Фриделя-Крафтса ведет к синтезу структур, подобных лизергиновой кислоте. Далее идет описание неожиданной перегруппировки 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны, при которой индольный фрагмент перемещается из положения 5 в положение 4 γ -лактамного кольца, и предлагается вполне разумный механизм этого превращения. В разделе 4 найден путь синтеза 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-онов при обработке 4-индолил-3-пирролин-2-онов диоксидом селена при кипячении в ацетонитриле, а в разделе 5 описан синтез производных индолобензазепинона (пауллона) из кето-лактамов путем проведения реакции индолизации по Фишеру в две стадии через образование соответствующего гидразона. В последнем 6 разделе обсуждаются результаты первичного биологического испытания синтезированных

соединений и определена высокая противораковая активность ряда 5-индолил-3-пирролин-2-онов и 4-индолил-3-пирролин-2-онов.

Экспериментальная часть работы содержит подробное описание методов синтеза и характеристики полученных соединений. Все методики, спектральные и аналитические данные оформлены аккуратно, в одном стиле и тщательно выверены. Достоверность полученных результатов в диссертации подтверждены с использованием комплекса современных методов изучения строения органических соединений, а именно, с помощью ИК и ЯМР спектроскопии. Окончательное доказательство структуры синтезированных соединений сделано на основании рентгеноструктурного анализа, а их чистота контролировалась данными HRMS.

С уверенностью можно утверждать, что диссертационная работа Акуловой А.С. обладает высокой научной новизной, интересна с синтетической точки зрения и характеризуется системным подходом к исследованию β -цианокетонов и 5-гидрокси-5(4)-индолил-3-пирролин-2-онов. В диссертации описан целый ряд важных научных результатов, из которых особо следует отметить новую перегруппировку 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны, а также синтез производных пауллона и соединений, близких по структуре к лизергиновой кислоте.

Представленные в диссертационной работе научные результаты прошли апробацию на 8 всероссийских конференциях. Основные результаты исследования опубликованы в 3 статьях в высокорейтинговых журналах, рекомендованных ВАК, и в 8 тезисах конференций.

В целом, кандидатская диссертация Акуловой А.С. представляет собой цельное, логически выстроенное, завершенное исследование, которое вносит большой вклад в химию гетероциклических соединений, главным образом, индольного ряда. Основная цель и задачи, поставленные в работе, достигнуты, а выводы полностью обоснованы. Автор хорошо владеет современными методами установления структуры органических соединений и правильно трактует полученные экспериментальные данные. Автореферат и диссертация хорошо оформлены, грамотно и профессионально написаны (хотя опечатки и неудачные выражения все же встречаются), схемы и таблицы информативны и набраны в

одном стиле. При знакомстве с диссертацией возникли следующие замечания и вопросы:

1) На стр. 26 правильное название – реакция Лейкарта-Валлаха, а на стр. 22, скорее всего, имелась ввиду конденсация типа Торпа, а не Дикмана.

2) Имеются отдельные стилистические ошибки и опечатки, например, стр. 13 (не силлил, а силил, не CsCO_3 , а Cs_2CO_3), стр. 45 (оксобутиро~~нит~~рилами), стр. 57 (спироциклопропана).

3) На стр. 55 вместо термина “продукт димеризации **30**” лучше использовать “дииндолильное производное **30**”.

4) Превращение β -цианокетонов в 5-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны сопровождается окислением в присутствии ДМСО, хотя и не ведет к ароматизации. Что является движущей силой в данной реакции?

5) Были ли использованы соединения **36** в дальнейших превращениях? Например, при получении из них дииндолильных производных **30**.

Полученные результаты диссертационной работы Акуловой А.С. представляют интерес для коллективов, работающих в области гетероциклической химии: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, РУДН, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Уральский федеральный университет, Санкт-Петербургский государственный университет и др.

Результаты диссертационного исследования представляют интерес для специалистов, выполняющих исследования в области органической химии и занимающихся проблемами химии гетероциклических соединений, их синтеза и установления строения. Диссертация соответствует паспорту специальности «Органическая химия», в частности пунктам 1. «Выделение и очистка новых соединений», 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», 7. «Выявление закономерностей типа структура-свойство». Диссертационная работа Акуловой Алеси Сергеевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития химии гетероциклических соединений. Диссертация соответствует

требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Акулова Алеся Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Содержание диссертационной работы соискателя Акуловой А.С. и отзыв обсуждены и одобрены на совместном заседании лаборатории химической трансформации антибиотиков и лаборатория синтеза антибиотиков, преодолевающих резистентность ФГБНУ «Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», протокол № 4 от «02» сентября 2026 г.

Отзыв подготовил доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), Тихомиров Александр Сергеевич, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией синтеза антибиотиков, преодолевающих резистентность ФГБНУ «Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Зав. лабораторией синтеза антибиотиков,
преодолевающих резистентность

ФГБНУ «Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Тихомиров Александр Сергеевич

Почтовый адрес: Россия, 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 11, строение 1;

тел. +8 (499) 246-02-28; e-mail: tikhomorov@gause-inst.ru

Подпись Тихомиров А. С. удостоверяю
Ученый секретарь к.х.н.

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе"
e-mail. instna@mail.ru



Кисиль О.В.