

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

В настоящее время одной из основных проблем при лечении инфекционных или онкологических заболеваний является резистентность вирусов, бактерий или новообразований по отношению к используемым лекарственным препаратам, что обуславливает интерес фармацевтической промышленности к поиску новых препаратов, действующих на нестандартные мишени и способных преодолеть лекарственную устойчивость. Для решения этой задачи необходима разработка новых эффективных методов получения перспективных химических соединений, а также методов направленной функционализации молекул, позволяющим за счет большого разнообразия заместителей генерировать большие библиотеки новых соединений с заданными свойствами. Очень важна возможность масштабирования методов до (полу)промышленных количеств, что необходимо для последующего внедрения. Также разработка *one-pot* и каскадных универсальных методов особенно важны с целью экономии и уменьшения отходов. Разработке именно таких эффективных малостадийных синтетических атом-экономичных методов посвящено диссертационное исследование Д.А. Аксенова, что делает выбранную тематику, безусловно, **актуальной**.

В рамках диссертационной работы были разработаны принципиально новые подходы к замыканию циклов, показаны весьма нетривиальные перегруппировки, что также позволило открыть несколько новых реакций на основе циклических и ациклических 3-цианокетонов. Разработано более 30 методов синтеза различных соединений, получить которые иными способами было трудно или вообще невозможно. Изучена реакционная способность неизвестных ранее 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов и их синтетических предшественников - 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов]. Показано, что основным направлением трансформации 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, не содержащих заместителя на атоме азота, в основной среде, является отщепление бензилцианида с образованием 3*H*-индол-3-онов и изучена их реакционная способность. Обнаружено, что направлениями превращений 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, содержащих заместитель на атоме азота в сильноосновной среде, является отрыв протона из бензильного положения, образование циклопропанового

кольца за счет атаки по карбонильной группе с последующим расширением цикла до шестичленного. С более слабыми основаниями, но более сильными нуклеофилами, например, со щелочью происходит замыкание пятичленного цикла. Был разработан эффективный общий подход к синтезу 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов на основе 4-оксо-2,4-диарилбутанитрилов. Были подробно исследованы реакции 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов с различными нуклеофильными реагентами, включая донорные арены, индолы, фенолы, анилины, что позволило провести модификацию структур путем замены нуклеофилом 5-гидроксигруппы. Были разработаны эффективные методы синтеза полициклических алкалоидоподобных структур, например, пауллонов и 7,9*a*-диарил-2,6,9,9*a*-тетрагидро-8*H*-индоло[7,6,5-*cd*]индол-8-он. Обнаружено несколько классов веществ, обладающих высокой противораковой активностью. Результаты, представленные в настоящей диссертации, демонстрируют потенциал 3-(1*H*-индол-2-ил)ацетамидов, 2-(1*H*-индол-2-ил)ацетамидов, 5-индолил-3-пирролин-2-онов, 4-индолил-3-пирролин-2-онов, 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-онов, а также других соединений для лечения лекарственно-устойчивого рака, независимо от того, обладает ли он внутренним или приобретенными механизмами устойчивости. С учетом вышесказанного, **практическая значимость** диссертации не вызывает сомнений.

Методологически, работа построена на высоком уровне. Присутствует оптимизация условий реакции, изучены границы применимости методов, механизмы реакций. Достоверность представленных теоретических выкладок подтверждена полным комплексом физико-химических методов таких ИК, Масс, РСА, ЯМР, что не оставляет никаких сомнений в сделанных в исследовании выводах.

Работа прошла широкую апробацию на ведущих отечественных и зарубежных научных конференциях. Свыше 30 публикаций в высокорейтинговых журналах Web. of Science подтверждают высокий уровень исследования и в совокупности с представленными в них оригинальными подходами определяют **научную новизну исследования**.

В ходе ознакомления с работой возникли следующие замечания и вопросы:

- 1) Так как *o*-аминоцетофенон является более дорогим чем галоген производные, можно ли, например, в случае синтеза тетрациклических хинолонов (схема 42) проводить циклизацию через замещение галогенов, а не нитро группы и если можно, как влияет на выход реакции?
- 2) На схеме 74 показано исследование является ли (*Z*)-изомер (*Z*)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов кинетически или термодинамически предпочтительным. Как проводилось исследование обратной конверсии?

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства, а, скорей, отражают интерес к работе Аксенова Д.А. «Синтез и особенности поведения 3-цианокетонов различного строения в каскадных превращениях», которая по актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, объему и законченности, полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии. Автор работы, Аксенов Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия),
профессор, профессор РАН,
директор ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт по изысканию новых
антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»
E-mail: shchekotikhin@mail.ru

Щекотихин Андрей Егорович

07.09.2026

Подпись Щекотихина А. Е. заверяю
Ученый секретарь, к.х.н.



Кисиль Ольга Валерьевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»

Почтовый адрес: 119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, к. 1

Телефон: 8 (499) 246-99-80

Адрес электронной почты: instna@mail.ru

Сайт организации: <http://gause-inst.ru>