

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Акуловой Алеси Сергеевны
«Синтез на основе кетонитрилов аналогов 2-(1*H*-индол-3-ил)ацетамидов близких по
структуре алкалоидам индольного ряда», представленной на соискание ученой
степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Онкологические заболевания остаются одной из самых острых проблем современной медицины. Быстрая адаптация опухолевых клеток к существующим химиотерапевтическим агентам, мутации и развитие резистентности требуют непрерывного поиска и внедрения в практику принципиально новых классов химических соединений. Диссертационное исследование Акуловой А. С. посвящено функционализации индольного ядра и сборке на его основе новых гетероциклических ансамблей. Индольные алкалоиды традиционно составляют базис многих высокоэффективных противоопухолевых лекарственных препаратов. Разработка новых селективных, в том числе одnoreакторных методов синтеза таких веществ, а также исследование их биологической активности *in vitro* является **актуальной** задачей в рамках органического синтеза и медицины.

Научная новизна диссертации заключается в комплексном исследовании реакционной способности 2,4-диариллоксобутиронитрилов (β -цианокетонов) и получении широкой библиотеки новых азотсодержащих гетероциклов. Впервые обнаружена и детально изучена новая арильная перегруппировка 5-индолил-3-пирролин-2-онов в привилегированные 4-индолил-3-пирролин-2-оны, протекающая через образование спироциклопропанового интермедиата. Разработан оригинальный одnoreакторный метод синтеза структурных аналогов лизергиновой кислоты. Предложен эффективный четырехстадийный подход к синтезу функционализированных соединений ряда пауллона из *o*-аминоцианокетонов.

Практическая значимость работы подтверждается результатами первичного биологического скрининга. Автором выявлено несколько высокоперспективных соединений на примере соединения **23ae**, демонстрирующих выраженную цитотоксичность против мультirezистентных линий рака молочной железы (MDA-MB-231) и яичников (A2780 и OVCAR-5) в экстремальных условиях гипоксии. Данные структуры могут послужить основой для создания инновационных отечественных таргетных препаратов.

Достоверность полученных соединений и предложенных механизмов реакций находится на высоком уровне и не вызывает сомнений. Структура всех синтезированных веществ (включая промежуточные продукты) однозначно подтверждена современным физико-химическим комплексом: ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией высокого разрешения (HRMS), рентгеноструктурным анализом.

Материал автореферата оформлен на высоком научном уровне, однако по тексту работы имеется ряд вопросов и замечаний: 1) При оптимизации условий реакции Фриделя-Крафтса (Таблица 1) наилучший выход получен при использовании паратолуолсульфокислоты в среде ДМСО. Учитывая высокую координирующую способность ДМСО как основания Льюиса, чем обусловлен выбор данного растворителя для протекания кислотно-катализируемого процесса? 2) На Схеме 5 указано, что метод синтеза аналогов лизергиновой кислоты довольно чувствителен к структуре исходного цианокетона, и замена ароматических заместителей на другие оказалась безрезультатной. Были ли предприняты попытки модификации каталитической системы, в частности, изменение природы основания или температурного режима, для вовлечения в реакцию алифатических субстратов? Указанные замечания имеют преимущественно уточняющий характер и не снижают общую высокую научную ценность диссертационной работы.

Диссертационная работа Акуловой Алеся Сергеевны является самостоятельным, законченным научным исследованием, выполненным на высоком уровне. Полученные результаты вносят существенный вклад в химию азотсодержащих гетероциклических соединений и медицинскую химию. Основные результаты исследования полностью опубликованы в 3 статьях в ведущих рецензируемых журналах (входящих в перечень ВАК и Web of Science) и апробированы на ряде всероссийских конференций.

По объему проведенных исследований, научной новизне, практической значимости и достоверности результатов работа полностью отвечает требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Акулова Алеся Сергеевна, безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Рецензенты:

Д.х.н., профессор РАН,
директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра
«Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук» (ИрИХ СО РАН)


Иванов Андрей Викторович

К.х.н., доцент,
заведующий лабораторией
плазмохимических технологий
в винилировании ИрИХ СО РАН


Гоцко Максим Дмитриевич

«31» августа 2026 г.

