

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию на соискание учёной степени доктора химических наук Аксенова
Дмитрия Александровича «Синтез и особенности поведения 3-цианокетонов
различного строения в каскадных превращениях»
по научной специальности 1.4.3. Органическая химия

Одним из наиболее острых вызовов для современной медицинской химии и фармакологии является стремительно растущая лекарственная устойчивость патогенов и злокачественных новообразований. В контексте онкологических заболеваний, которые, по данным ВОЗ и авторитетных медицинских изданий (включая *The Lancet*), к 2050 году могут стать причиной более 18 миллионов смертей ежегодно, ключевой проблемой остается резистентность опухолевых клеток к стандартной химиотерапии. В этих условиях стратегия поиска принципиально новых молекулярных каркасов, обладающих альтернативными механизмами цитотоксического действия и способных преодолевать гипоксическую и множественную лекарственную устойчивость, приобретает особое значение.

Параллельно с этим, перед синтетической органической химией стоит задача разработки высокоэффективных, атом-экономичных и каскадных методов сборки сложных полициклических гетероциклических систем. Использование многофункциональных предшественников, способных вступать в каскадные и региодивергентные превращения в режиме «one-pot», позволяет не только сократить количество стадий синтеза, но и быстро генерировать обширные библиотеки соединений для последующего SAR-анализа (установления взаимосвязи «структура-активность»).

В этом контексте функционализированные β -цианокетоны представляют собой уникальный класс соединений, обладающих амбидентной реакционной способностью. Наличие в их структуре карбонильной группы, цианогруппы и активных метиленовых фрагментов открывает широкие, но до конца не изученные возможности для конструирования сложных карбо- и гетероциклов. Несмотря на известность данного класса соединений, их синтетический потенциал, особенно в области каскадных перегруппировок и построения биологически активных полициклических систем (таких как пауллоны, тетрагидроиндолиноны, γ -лактамы и тетралины), оставался фрагментарно изученным.

Таким образом, актуальность диссертационной работы продиктована острой потребностью в новых синтетических методологиях для создания молекул, активных против лекарственно-устойчивых форм рака, что приобретает критическое значение в связи с прогнозируемым ростом онкозаболеваний и неэффективностью традиционных химиотерапевтических препаратов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обеспечена использованием комплекса взаимодополняющих современных физико-химических методов идентификации органических соединений. Строение всех синтезированных веществ, включая промежуточные и целевые продукты, надежно установлено с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS). Для однозначного подтверждения структуры ключевых соединений проведен рентгеноструктурный анализ. Воспроизводимость результатов и тщательная оптимизация условий реакций свидетельствуют о надежности разработанных методик.

Научная новизна диссертационной работы также не вызывает сомнений. В качестве основных ее элементов можно выделить то, что в ходе исследования автором открыта новая

реакция – формальная [4 + 1]-спироциклизация нитроалкенов с индолами, приводящая к образованию 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов], которая протекает диастереоселективно. Предложены оригинальные подходы к синтезу 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов на основе перегруппировки полученных спироциклических аддуктов. Систематически исследована реакционная способность этих соединений в различных условиях: показано, что в основной среде они могут претерпевать отщепление бензилцианида с образованием 3*H*-индол-3-онов, а при наличии заместителя на атоме азота – внутримолекулярную циклизацию с образованием полициклических структур (4-хинолонов, пирролоиндолов). Важным достижением является разработка методов синтеза 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов на основе циклизации 4-оксо-2,4-диарилбутаннитрилов в системе КОН/ДМСО, а также обнаружение неожиданной перегруппировки 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны. Значительный интерес представляют результаты по исследованию реакций 2-нитроалкенов с цианид-ионом, показавшие, что направление процесса зависит от соотношения реагентов, последовательности их добавления и кислотности среды.

Теоретическая значимость работы заключается в существенном углублении фундаментальных представлений о реакционной способности полифункциональных β-цианокетонов. Автором впервые предложены и экспериментально обоснованы новые механизмы каскадных превращений, включая альтернативные пути формальной [4 + 1]-спироциклизации (через нитрозоциклопропановый интермедиат), восстановительную перегруппировку с двумя последовательными 1,2-сдвигами, а также региодивергентное поведение 2-нитроалкенов под действием цианид-иона, зависящее от условий реакции. Выявлены закономерности влияния заместителей и кислотности среды на направление процессов, что расширяет теоретическую базу для прогнозирования реакционной способности аналогичных систем.

Практическая значимость работы определяется разработкой более 30 новых препаративных методов синтеза труднодоступных гетероциклических соединений, многие из которых являются прямыми аналогами природных алкалоидов (индолилацетамиды, пауллоны, аналоги лизергиновой кислоты). Синтезированные соединения прошли первичные биологические испытания, в ходе которых выявлены вещества, обладающие субмикромольной противораковой активностью в отношении клеточных линий, устойчивых к апоптозу и сохраняющие активность в условиях гипоксии, что подчёркивает их терапевтический потенциал для лечения лекарственно-устойчивых форм рака. Методики отличаются мягкими условиями, хорошей атом-экономичностью и масштабируемостью, что делает их привлекательными для промышленного применения.

Диссертация изложена на 595 страницах машинописного текста, содержит 192 схемы, 27 таблиц и 27 рисунков, а также список литературы из 467 наименований. Работа построена по классическому, логически выверенному плану, включающему введение, подробный литературный обзор, семь глав обсуждения результатов, экспериментальную часть и выводы.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность темы, формулирует цель и задачи, а также четко определяет положения, выносимые на защиту. *Литературный обзор (Глава 1)* представляет собой глубокий критический анализ современных методов синтеза β-цианокетонов и методов получения 3*H*-индол-3-онов. Автор не просто перечисляет известные факты, но и выявляет пробелы в химии циклических и ациклических β-

цианокетонов, что служит прочным фундаментом для перехода к собственным исследованиям.

Глава 2 (Обсуждение результатов) является центральной и демонстрирует высокий уровень синтетического мастерства и механистического мышления автора. Особый интерес представляет раздел 2.1, посвященный открытию новой реакции формальной [4+1]-спироциклизации нитроалкенов с индолами. Автор детально описывает историю открытия (включая роль примеси красного фосфора в полифосфорной кислоте), что подчеркивает важность внимательности экспериментатора. Более того, соискатель провел блестящую работу по установлению механизма реакции: на основе данных об энантиоспецифичности процесса с хиральными субстратами был отвергнут механизм через неопределенный оксим и косвенно подтверждено образование нитрозоциклопропанового интермедиата. Разработанные методы синтеза 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] с использованием реактивов Гриньяра значительно расширяют препаративную базу.

В разделах 2.2 и 2.3 автор исследует реакционную способность 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов. Показано, что в основной среде они превращаются в высокореакционноспособные 3*H*-индол-3-оны, которые успешно могут быть перехвачены различными нуклеофилами (1,2-диаминами, гидразинами, 1,3-диполями) с образованием хиноксалинов, 3-аминоиндолов и триазолооксиндолов. Раздел 2.4 посвящен ациклическим β-цианокетонам. Автор демонстрирует региодивергентность реакций *o*-нитроалкенов с цианид-ионом: в зависимости от условий (кислотность среды, стехиометрия) удастся направленно синтезировать либо (*E*)-2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилы, либо 2-((2-карбоксифениламино))-3-фенилмалеимиды, либо 1-тетралоны. В разделах 2.5 и 2.6 описаны новые подходы к синтезу биологически активных γ-лактамов и пауллонов. Открыта перегруппировка 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны. На основе 5-гидрокси-γ-бутиролактамов, выступающих в роли 1,2-бис-электрофилов, разработан синтез хиноксалинов и имидазопиридинов. Предложен новый двухстадийный метод синтеза 7-арилпауллонов через кето-лактамы, что решает проблему функционализации этого важного фармакофорного ядра. Отдельного внимания заслуживает раздел 2.7, посвященный исследованию биологической активности. Выявлена высокая цитотоксичность синтезированных индолилацетамидов и оксазолинов в отношении клеток нейробластомы BE(2)-C, причем некоторые соединения превосходят по активности клинически применяемый препарат ATRA. Особую научную ценность представляет тестирование 4-индолил- и 5-гидрокси-4-индолил-3-пирролин-2-онов на клетках трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231. Дополнительно подтверждена активность на резистентных линиях рака яичников (OVCAR-5). Эти результаты открывают прямой путь к доклиническим исследованиям новых классов ингибиторов.

Глава 3 (Экспериментальная часть) содержит подробное описание практически всех синтезированных в работе соединений, методов их получения и физико-химических характеристик. Приведенные методики исчерпывающи и позволяют воспроизвести результаты квалифицированному химику-синтетику.

Выводы (закключение) диссертации в полной мере соответствуют поставленным задачам и отражают основные научные результаты работы. Они сформулированы четко и однозначно.

Основные результаты диссертации опубликованы в 37 статьях в рецензируемых журналах, в том числе в 6 обзорах, что свидетельствует о признании научным сообществом

вклада автора в развитие органической химии. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Вместе с тем, при столь высоком уровне работы и ее очевидной значимости, ряд моментов вызывает вопросы и замечания, которые, впрочем, не снижают общей положительной оценки.

Замечания:

1. В тексте диссертации встречаются опечатки: «бутанитрилов» (с. 10), «комплексов оксида ванадия» (с. 26) (вместо ацетилацетоната ванадила), «в присутствии окислителя» (с. 38) (по-видимому, «в присутствии восстановителя»), данные таблицы 1 (с. 40) и текст перед ней (опыт 8) не согласуются друг с другом, на с. 41 соединение **7aa** названо нитроэтиленом, «спироксазол» (с. 56), «гидрозинилпиридин» (с. 73), «N-метилинданон» (с. 85), «димитил сульфата» (с. 86), «казинового цикла» (с. 121) (вместо азиридинового), «субмолекулярная активность» (с. 194). На схеме 7 в предпоследней структуре неверное положение двойной связи. На схеме 13 изображен изонитрил, а не нитрил. На схеме 48 отсутствуют соединения с номерами **8as** и **8at**, которые обсуждаются на с. 42. На схеме 49 в структуре **11** не хватает атома водорода при атоме кислорода. Нумерация соединений на схеме 61 и в тексте под схемой не согласуются друг с другом. На схеме 69 в уравнении реакции указаны методы D и E, а под структурами – J и K. В структурах, представленных на рис. 3 (с. 66), отсутствует индоксильный фрагмент. На схеме 83 в последней структуре вместо фрагмента «NH» должен быть «X». На схемах 87–89 присутствует ошибка в формуле параформа. Присутствуют опечатки в структурах карбонат- и гидрокарбонат-ионов на схеме 92. На схеме 102 отсутствует соединение **75am**, которое обсуждается в тексте перед схемой. На схеме 115 структуры **92** и **93** идентичны, то же самое касается структур **123** и **124** (схема 133). На рис. 24 в структуре **182** отсутствует фрагмент малеимида. На схеме 187 (с. 178) отсутствуют соединения **198** и **199**, а сама схема посвящена имидазопиридинам.
2. Присутствуют неудачные фразы и стилистические погрешности: «...мы решили снять ограничения и дать больше свобод...» (с. 93), «присоединение щелочи» (с. 11), «Синтетический потенциал производных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов... встречается в меньшей степени...» (с. 17), «репротонирование» (с. 69), «выщепление бензонитрильной части» (с. 85), «расщепление по типу ретро-Кляйзена» (с. 84), «пустили в реакцию» (с. 87), «ароматическое элиминирование» (с. 128), «5-бензилиден-Мелдрумовская кислота» (с. 182) и др. Научный стиль требует более строгих формулировок.
3. Отсутствует единообразие в оформлении списка литературы: приводятся то полные названия журналов (ссылки 17–23, 49 и др.), то их аббревиатуры (ссылки 26–28, 31, 32 и др.). В ином формате оформлены и ссылки 87, 128–130. Присутствуют неточности в названиях журналов (ссылки 24, 25, 54, 58) и ошибки в ссылках 221, 248, 249. Ссылки 122 и 264, а также 310 и 368 совпадают.
4. На многих схемах в обзоре литературы отсутствуют выходы продуктов (схемы 16–19, 22, 26 и др.).
5. На схеме 110 указана температура 30 °C, а по тексту говорится, что цианирование *o*-аминохалконов **81** протекало при 50 °C.
6. На рис. 5 (с. 96) три последних соединения не являются представителями 3-оксоиндолин-2-илиденов.

7. В таблице 7 не указано, с каким количеством нитрохалкона **83аа** проводилась оптимизация (с. 98). То же самое касается количеств нитроацетофенона и альдегида в таблице 9.
8. В механизме образования малеимидов **87**, представленном на схеме 115, фигурирует гидроксид калия, который отсутствует в методике в качестве исходного реагента.
9. В экспериментальной части отсутствуют данные по соединениям **135**, **137а**, **139а**, **209а,b** и **210а**, не указана методика проведения квантово-химических расчетов, методики получения монокристаллов для РСА и расщепления рацемата **7аа**.
10. Неясно, где на схеме 165 присутствует имидокислота.
11. Поскольку в экспериментальной части расшифровка спектров не приводится, имело смысл, хотя бы кратко, обсудить строение полученных соединений.
12. Для образования интермедиата **211** (схема 192) необходим окислитель, либо в его структуре отсутствует экзоциклическая двойная связь, что более вероятно. При этом термическое разложение промежуточного соединения **211**, сопровождающееся элиминированием ацетона и углекислого газа, должно приводить сначала к соответствующему кетену, а не индолилпропионовой кислоте **212**.
13. В некоторых случаях используется чрезмерно детализированное описание мультиплетности для сигналов, которые в действительности являются сложными мультиплетами из-за перекрывания. Например, в спектре ЯМР ^1H соединения **5аа** (с. 196) присутствует сигнал при 7.52 м. д. (ддд, $J = 22.6, 15.0, 7.9$ Гц, 5H). Для пяти протонов, которые явно являются ароматическими, данный сигнал является мультиплетным. Для ароматических протонов такие большие КССВ маловероятны. Аналогичная картина наблюдается при описании спектров соединений **5ab**, **5cc**, **8ac'** и др.

Вопросы:

1. Утверждение об энантиоспецифичности перегруппировки (схема 57) основано на превращении индивидуальных энантиомеров нитроэтанов **7** в спиросоединения **8**. Проводилось ли определение оптической чистоты (энантиомерного избытка) конечных продуктов **8** для подтверждения полного сохранения конфигурации, или это утверждение основано только на том, что исходили из оптически чистого субстрата? В любом случае, в экспериментальной части отсутствует какая-либо информация по этому поводу.
2. В синтезе тетралонов **108** из 2'-нитрохалконов и бензилцианида ключевым моментом является внутримолекулярное нуклеофильное замещение нитрогруппы. Можно ли использовать другие уходящие группы (например, галогены, сульфонильные группы) вместо нитрогруппы? Если да, то как это повлияет на выход и условия реакции? То же самое касается получения тетрациклических хинолонов **63** (схема 94) из *o*-нитроацетофенонов.
3. Для синтеза инданонов **116** используется KCN. Можно ли использовать другие источники цианид-иона, которые были бы менее токсичны и более технологичны в препаративном масштабе?
4. Почему для исследования активности на клетках рака яичников были выбраны именно линии A2780 и OVCAR-5, а не, например, более агрессивные или распространенные линии, такие как SK-OV-3?
5. 4'H-Спиро[индол-3,5'-изоксазолы **8** были получены реакцией 2-замещенных индолов с нитроолефинами. Проводились ли попытки введения в данное превращение

незамещенных по 2-ому положению индолов? Какова диастереомерная чистота продуктов **8** (схема 62) и проводились ли попытки выделения минорных стереоизомеров? Чем объясняется высокая диастереоселективность данного превращения?

6. В случае соединений **44ba** и **44'ba** (схема 80) соотношение изомеров составляет 4.65:1, а для близких по структуре продуктов **44bb** и **44'bb** оно меняется уже на 1:1.75. С чем это связано?

7. При получении 3-аминоиндолов **46** (схема 83) также образуются иминонитрилы. Были ли они выделены или спектрально зафиксированы?

8. Поскольку для соединений **59** (схема 91) отсутствуют данные рентгеноструктурного анализа, то каким образом определялась конфигурация стереогенных центров в них?

9. Что выступает в качестве восстановителя в ходе превращения 1-гидрокси-2-метилениндолин-3-онов **89** в (*E*)-2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрилы **86** (схема 112)?

10. На с. 106 указано, что высокая *E*-селективность реакции была подтверждена спектроскопией ЯМР ^1H . На основании каких данных это было сделано, если при экзоциклической двойной связи отсутствуют протоны?

11. На с. 107 указано, что полициклический продукт **86as'** образуется из *o*-нитроацетофенона **84a** и бензо[*b*]тиофен-3-карбальдегида **25s'**, тогда как на схеме 118 изображен бензо[*b*]тиофен-2-карбальдегид. По какому механизму образуется продукт **86as'**? Какова конфигурация стереоцентров в нем?

12. Какие спектральные данные свидетельствуют о *транс*-расположении гидроксильной и фенильной групп в продуктах **112ac** и **113ac** (схема 128)?

13. В виде какого геометрического изомера образуется карболин **139a** (схема 149)?

14. По какому механизму протекает элиминирование формамида при образовании 2-арил-3-бензилимидазо[1,2-*a*]пиридинов **201** из интермедиата **208**?

15. Можно ли распространить метод синтеза кетонитрилов **27** на другие гетероциклы, например, пирролы или бензофураны, вместо индолов?

16. В случае механизмов, представленных на схемах 169 и 170 (с. 158, 159), циклизация протекает в результате внутримолекулярной атаки алкоголят-аниона **164** на атом углерода нитрильной группы. В то же время в аналогичном, по сути, механизме на схеме 172 происходит межмолекулярная атака гидроксид-аниона на нитрильный атом углерода в интермедиате **175**. Чем объясняется данное различие?

Указанные замечания и вопросы не затрагивают основных положений диссертации, не снижают ее высокой научной и практической ценности и свидетельствуют лишь о глубине и широте охвата проблемы автором.

Заключение. Диссертационная работа Аксенова Дмитрия Александровича «Синтез и особенности поведения 3-цианокетонов различного строения в каскадных превращениях» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема – создано новое перспективное направление в синтетической органической химии, основанное на использовании реакционной способности функционализированных циклических и ациклических β-цианокетонов в качестве синтетической платформы для получения карбо- и гетероциклов посредством различных каскадных превращений. Диссертация полностью соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в пп. 1, 3, 4, 7 и 10.

Таким образом, по актуальности, научной новизне, практической значимости, объему выполненных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа **полностью соответствует** требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в текущей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Аксенов Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Я, Осянин Виталий Александрович, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.398.05, и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор,
ведущий научный сотрудник НИС кафедры «Машины и оборудование нефтегазовых и химических производств» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет» (СамГТУ)

Осянин Виталий Александрович



21.08.2026

Контактные данные:

тел. +7(999)1729874, e-mail: vosyanin@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защита диссертация:

1.4.3 (02.00.03) Органическая химия

Адрес места работы:

443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет»

Подпись ведущего научного сотрудника НИС кафедры «Машины и оборудование нефтегазовых и химических производств» В. А. Осянина заверяю.

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет»

д.т.н.

