

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского Уральского отделения
Российской академии наук
доктор химических наук, профессор РАН



/ Е. В. Вербицкий

« 21 » июля 2026 г.

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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

Актуальность темы диссертационной работы

Исследование Д.А. Аксенова посвящено поиску и оптимизации методов синтеза большого количества гетероциклов, в том числе оригинальных спироциклических структур, конденсированных гетероциклов, полизамещенных малых гетероциклов и других, которые интересны в качестве потенциальных биологически активных веществ. В качестве исходных использовались ациклические и циклические 3-цианокетоны и другие соединения. Синтез новых соединений, обладающих оригинальным каркасом, при широком варьировании заместителей важен, поскольку именно среди них можно найти вещества, способные преодолевать множественную лекарственную устойчивость, или соединения, действующие на новые биомолекулярные мишени в опухолевых клетках. Весьма актуальным аспектом диссертационной работы является разработка универсальных методик для получения больших библиотек соединений в целях исследования их биологической активности и выявления связи структура-активность. Актуален поиск диссертантом вариантов синтеза групп соединений с использованием каскадных и *one-pot* процессов, которые предпочтительны для внедрения в промышленность. В связи с этим, диссертационная работа Д.А. Аксенова, посвященная исследованию особенностей поведения 3-цианокетонов различного строения в каскадных превращениях и применению новых разработанных методов для синтеза разнообразных гетероциклов, в том числе обладающих высокой цитотоксичностью, **несомненно, является актуальной.**

Структура и содержание работы

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, второй главы (7 разделов) обсуждения собственных результатов автора, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 595 страницах, иллюстрирована 192 схемами, 27 таблицами и 27 рисунками. Библиографический список содержит 467 литературных ссылок, что свидетельствует о подробном изучении автором современного состояния исследуемой проблемы.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, показаны научная новизна и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор, посвященный анализу известных методов синтеза β -цианокетонов, рассмотрению современных подходов к синтезу 2-замещенных 3*H*-индол-3-онов и анализу химических трансформаций на основе β -цианокетонов различного строения. Литературный обзор логично построен и подводит к постановке задач собственного исследования.

Во второй главе подробно изложены результаты оригинальных исследований автора. В разделе 2.1 описано получение производных 4'-*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] в результате реакции 2-замещенных индолов с нитроалкенами в условиях кислотного катализа и по реакции 3-нитровинилиндолов с реактивами Гриньяра. В разделе 2.2. Дмитрий Александрович описывает разработку методов получения 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов как универсальных синтонов. Раздел 2.3 посвящен демонстрации реакционной способности производных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов. Соискателем оптимизированы условия реакций, позволивших получить широкий спектр замещенных хиноксалинов, 3-гидрокси-3-арилиндолинов, 1*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]индол-9(9*aH*)-онов и многих других конденсированных гетероциклов. В разделе 2.4 на основе циклических β -цианокетонов описана разработка синтеза библиотек соединений, в частности, полизамещенных малемидов, 1-тетралонов, 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилов и др. Описание разработки новых методов получения производных индолинацетамидов содержится в разделе 2.5. Обширное и интересное применение автором диссертационной работы 5-гидроксипирролонов в синтезе конденсированных гетероциклов рассматривается в разделе 2.6. Раздел 2.7 посвящен описанию результатов исследования биологической, противоопухолевой, активности синтезированных соединений.

Третья глава содержит экспериментальную часть, выполненную на хорошем методическом уровне. Описание синтезов, условий проведения реакций и характеристик

полученных соединений является достаточным и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям в области органической химии.

Завершают диссертацию *выводы и список литературы*.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и обеспечена применением современных физико-химических методов анализа, а именно ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии (в том числе HSQC ^1H - ^{13}C и HMBC ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N), ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, данных рентгеноструктурного анализа, ВЭЖХ (в том числе, на хиральной неподвижной фазе). Экспериментальная часть диссертации изложена подробно и позволяет воспроизвести описанные методики. Выводы работы логично вытекают из приведенных экспериментальных данных и находятся в соответствии с поставленными целью и задачами исследования. Механизмы реакций подтверждены квантово-химическими расчетами на высоком теоретическом уровне. О значительной практической значимости работы свидетельствуют результаты наработки значительных библиотек перспективных биологически активных соединений и результаты тестирования противоопухолевой активности.

Личный вклад автора

В диссертации обсуждаются полученные автором лично, или в соавторстве с коллегами, результаты. Диссертант определял цель и задачи научного исследования, находил пути их решения, проводил спектральный и рентгеноструктурный анализ синтезированных соединений, описывал и интерпретировал полученные результаты, формулировал выводы.

Научная новизна

1) Автором использованы циклические и ациклические β -цианокетоны в качестве синтетической платформы для получения сложных карбо- и гетероциклических соединений с вовлечением имеющихся в молекуле дополнительных функциональных групп для реализации каскадных превращений.

2) В диссертационной работе найдены несколько трансформаций, которые легли в основу принципиально новых подходов к синтезу различных соединений необычного строения. Например, формальная [4+1]-спироциклизация нитроалкенов с индолами, приводящая к замыканию изоксазольного кольца, и другие. Разработаны методы получения 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, основанные на перегруппировке 4'-H-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] в условиях кислотного и основного катализа.

3) Д.А. Аксеновым 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 весьма реакционноспособных 3*H*-индол-3-онов. Разработан способ их генерирования, формально представляющий собой окисление 2-арилиндолов нитростиролом. Изучены синтетические последовательности, основанные на данном способе генерирования 3*H*-индол-3-онов. Основным направлением реакций 4'-*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] в основной среде является, обнаруженная автором, их перегруппировка в 2-(3-оксо-индолин-2-ил)ацетонитрилы.

4) Диссертантом показано, что основным направлением 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, происходит замыкание пятичленного цикла путем двух последовательных нуклеофильных атак, сначала по цианогруппе и далее по карбонилу. В результате образуются лактамы. Показано, что это превращение является общей реакцией β-цианокетонов как циклических, так и ациклических. Был создан эффективный общий подход к синтезу 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов путем 5 эндо-трициклизации 4-оксо-2,4-дифенилбутанитрилов в системе KOH/DMSO.

5) В ходе выполнения диссертационной работы предложен подход к синтезу 2-замещенных-2-(2-арил-1*H*-индол-3-ил)ацетамидов из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов, основанный на необычной перегруппировке в ходе их восстановления NaBH₄ в этаноле. При использовании в этой реакции 4'-*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] происходит два последовательных 1,2-сдвига, что приводит к тем же продуктам реакции.

6) Впервые исследованы реакции 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов с различными нуклеофильными реагентами, включая донорные арены, индолы, фенолы, анилины. Показано, что основное направление этих превращений включает замену нуклеофилом 5-гидроксигруппы.

8) В работе найдены подходы к синтезу ранее малодоступных 4-(2-аминоарил)-2-арил-4-оксо-бутиронитрилов и исследована их реакционная способность. Показано, что в полифосфорной кислоте происходит циклизация β-кетонитрилов в 2-аминофураны и их последующая рециклизация, разработан метод синтеза 2-(1*H*-индол-2-ил)ацетамидов

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационной работы и сформулированных выводов

Автором диссертации разработаны новые методы синтеза новых и ранее известных веществ, в том числе близких по структуре природным. Найдены принципиально новые подходы к замыканию одного или нескольких циклов, обнаружены нетривиальные перегруппировки, обнаружено несколько новых реакций. Разработано более 30 методов синтеза различных соединений, получить которые иными способами было трудно или невозможно. Диссертант успешно разработал методы синтеза новых соединений с использованием каскадных и *one-pot* реакций, серьезное внимание было уделено масштабированию процессов, что, безусловно, представляет значительный практический интерес. Найдено несколько классов веществ, обладающих высокой противоопухолевой 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 устойчивых форм злокачественных заболеваний.

Рекомендации по использованию результатов

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы на химическом факультете Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (Москва), в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (Москва), Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Институте органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н. Н. Блохина Минздрава России и других.

Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации

По результатам работы опубликовано 37 статей, в том числе 6 обзорных в журналах, рекомендованных ВАК РФ (входящие в базы цитирования WOS и Scopus) для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 50 статья и тезисах докладов международных и всероссийских конференций. Представленный автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Замечания и вопросы

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие замечания и вопросы.

В тексте диссертационной работы встречаются опечатки, неудачные выражения, и ошибки в нумерации соединений и схем.

Опечатки, например:

стр. 34, последняя строка: «спироциклопентенооксиндол», а на сх. 42 стр. 35 изображен спироциклопентенооксоиндол;

стр. 35, 1 абзац, 2 строка, описание условий реакции на сх. 42 «с использованием тиомочевины», а на сх. 42 изображена обычная мочевина;

стр. 57, рис. 2, изображен (2*R*,2'*R*)-диастереомер, можно в обозначении конфигурации убрать звездочки;

стр. 63, 1 строка; «опыты 7-10», а с тионилхлоридом проведены опыты 8-11;

стр. 86, сх.101, пропущен *n*-Bu;

стр. 129, 1 абзац, 3 строка: опечатка названия базисного набора def2-SVPSVP, надо def2-SVP;

стр. 187, не указана единица измерения IC₅₀ в табл. 24.

Неудачные выражения, например:

стр. 17, «Фенацилмалононитрил обладает универсальной реакционной способностью, ... и молекулярным разнообразием»;

стр. 17: «Синтетический потенциал производных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, а также 4-оксо-2,4-диарилбутаннитрилов встречается в меньшей степени»;

стр. 18: «в условиях отсутствия металлического катализатора».

Ошибки нумерации, например:

стр. 42, «...выходы продуктов **8as** и **8at**...» надо **8ag** и **8ah**;

стр. 51, (в автореферате на стр. 12).: «...нитроновой кислоты **20**», надо **24**;

стр. 79, «3-гидроксииндолин-2-оны **37**», надо **38**;

стр. 82, «*трет*-бутильного производного **19i**», надо **63i**;

стр. 53, о схема 62: «нитроалкен **7a**», надо **22a**;

стр. 87, не **75am**, а **75p**;

стр. 139, «2-аминофурана **140**», надо **141**; «гидразонов **141**», надо **144**; далее: «оксазолинового кольца в ПФК **147** (схема **150**)», на схеме 150 нет оксазолинов и соединения **147**, которое есть на схеме 151;

стр. 178, номер схемы на этой стр. должен быть 188, а не 187;

стр. 179, номер схемы на этой стр. должен быть 187;

стр. 186, ссылка на табл. 23 неверна, данные о препарате АТРА содержатся в табл. 24.

По содержанию диссертации возникли вопросы:

1. На стр. 50 диссертации и стр. 13 автореферата идет речь о доказательстве механизма реакции с использованием энантиомеров соединения **7aa**. Однако в диссертации отсутствуют подробности проведения эксперимента. Каковы условия разделения энантиомеров **7aa** (хиральная фаза, растворитель и т.д)? Каковы свойства полученных энантиомеров соединения **7aa**? Как проводили отнесение стереоконфигурации энантиомеров? Каким методом доказывали энантиомерную чистоту продукта **8aa** (схема 57), полученного из индивидуального стереомера?

2. На стр. 50 диссертации указано, что «Отдельные энантиомеры индолилнитроэтанов удалось превратить в энантиомерно чистые спиросоединения (схема 58)». Однако, в экспериментальной части не приведены свойства энантиомеров спиросоединений **8aa**, **8ab**, **8ac**, **8od**, **8ad** и **8az**, указанных на схеме 58, не приводится угол оптического вращения, время удерживания ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе. Каковы свойства указанных соединений? Каким методом устанавливали их стереоконфигурацию и энантиомерную чистоту?

3. Чем обусловлена высокая (*E*)-селективность реакции получения (*E*)-2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилов **86** (схема 117, стр.106)?

4. Где были проведены исследования противоопухолевой активности полученных соединений? Какие препараты (кроме ATRA) использовали в качестве положительного контроля (в таблицах они не приведены)? Проводили ли оценку токсичности и противоопухолевой активности на животных? Если проводили, каков результат? Какие из полученных соединений представляют наибольший интерес для дальнейшего продвижения?

Указанные замечания и вопросы не ставят под сомнение полученные результаты и выводы диссертации, не снижают их значимости и общего, весьма положительного, впечатления от работы.

Диссертационную работу Д.А. Аксенова отличает оригинальность подходов к синтезу нетривиальных гетероциклических структур, упорство автора в достижении цели исследования и его высокое экспериментальное мастерство.

Заключение

Диссертация Аксенова Д. А. является научно-квалификационной работой, в которой автором на основании выполненных исследований разработаны теоретические положения и получены практические результаты, совокупность которых можно квалифицировать как важное научное достижение в области применения ациклических и циклических 3-цианокетонов в синтезе оригинальных спироциклов, конденсированных гетероциклов,

полизамещенных малых гетероциклов и других структур, значимое для развития органической химии в целом. Представленная работа по своему научному уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости и полученным результатам полностью соответствует требованиям п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методы их исследования», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство» паспорта научной специальности 1.4.3. Органическая химия и требованиям ВАК РФ, установленным пунктом 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 в действующей редакции, а ее автор, **Аксенов Дмитрий Александрович**, заслуживает присуждения ученой степени **доктора химических наук** по специальности **1.4.3. Органическая химия**.

Официальный оппонент:
Главный научный сотрудник,
заведующий лабораторией асимметрического синтеза
Института органического синтеза им. И.Я. Пастовского УрО РАН,
профессор, доктор химических наук, член-корреспондент РАН

Краснов Виктор Павлович _____

« 21 » июля 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского
Уральского отделения Российской академии наук
620108, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22.
Тел. +7 (343) 362-30-57; адрес сайта в сети Интернет: www.ios.uran.ru
e-mail: ca@ios.uran.ru

Подпись Краснова Виктора Павловича заверяю:

« 21 » июля 2026 г.



— Н.В. Косова