

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Аксеновой Анны Андреевны
«Новые химические трансформации на основе реакций 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в присутствии оснований», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационная работа Анны Андреевны Аксеновой посвящена исследованию реакционной способности 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием оснований. Следует отметить, что исследуемые 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы обладают разнообразной и интересной реакционной способностью, что позволило Анне Андреевне разработать серию оригинальных и эффективных методов синтеза замещённых азаетероциклических соединений, представляющих интерес для медицинской химии.

Диссертационная работа А. А. Аксеновой написана в традиционном стиле, изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 129 наименований.

Литературный обзор посвящён современному состоянию исследований в области разработки методов синтеза 4-хинолонов. Несмотря на кажущуюся простоту данного каркаса, на сегодняшний день универсальные методы синтеза замещённых 4-хинолонов отсутствуют. В целом литературный обзор написан хорошим научным языком и даёт достаточно полное представление о достижениях в рассматриваемой области химии. В обзоре использовано 79 литературных источников.

Обсуждение полученных результатов включает четыре раздела. Первый раздел посвящён исследованию реакционной способности 2-(3-оксоиндолин-

2-ил)ацетонитрилов в условиях щелочного алкоголиза. Первоначально было установлено, что в результате реакции вместо ожидаемых производных пирроло[3,2-*b*]индола наблюдается фрагментация с образованием 3-гидроксииндолин-2-она и 2-фенилацетонитрила. Далее была проведена оптимизация реакционных условий, синтезирована серия целевых продуктов и предложен механизм протекающих превращений. Кроме того, показано, что при проведении щелочного гидролиза в более жёстких условиях наблюдается образование замещённых антраниловых кислот. Продолжая исследования, автор высказала предположение о том, что для предотвращения отщепления бензилцианидного фрагмента необходима защита NH-фрагмента индолина. Действительно, введение алкильного заместителя полностью изменило направление реакции, и в качестве основных продуктов были получены производные пирроло[3,2-*b*]индола.

Во втором разделе автор рассматривает реакционную способность 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в присутствии сильных оснований. Первоначально предполагалось, что обработка сильными основаниями приведёт к образованию замещённых 4-хинолонов, ключевой стадией процесса должен был стать разрыв связи C–N. Однако в ходе исследований было установлено, что реакция протекает по альтернативному пути, ключевым этапом которого является образование циклопропанового интермедиата и последующее расширение цикла с образованием изомерного 4-хинолона. В дальнейшем была проведена оптимизация условий реакции, синтезирована широкая серия целевых продуктов и предложен механизм протекающих превращений.

В третьем разделе описан препаративный метод синтеза ряда ранее неизвестных тетрациклических хинолонов. Для реализации данного подхода автор первоначально разработала метод синтеза 2-фенацил-2-арил-3*H*-индолин-3-онов, основанный на перехвате генерируемого 2-арил-3*H*-индол-3-она ацетофенонами. В дальнейшем данный подход был развит за счёт использования 2-нитроацетофенона, что позволило реализовать интересный

каскадный процесс и получить ранее неизвестные тетрациклические хинолоны.

В четвёртом разделе описан метод синтеза 2-арилхинолин-4(1*H*)-онов. Несмотря на трудности, возникшие при реализации метода синтеза замещённых 4-хинолонов (раздел 2.2), автор предложила изменить природу заместителя во втором положении индолин-3-онового фрагмента, что должно было привести к изменению направления реакции. Действительно, при обработке 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов ацетофенонами в присутствии NaN были получены 2-арил-4(1*H*)-хинолоны.

Кроме того, следует отметить, что в ряде разделов автор дополнила разработанные методы синтеза использованием спиро[индол-3,5'-изоксазолов], что позволило сократить число стадий и усложнили каскадность процесса.

Экспериментальная часть диссертационной работы составляет 36 страниц текста и содержит основную информацию о синтезированных соединениях, а именно данные ИК- и ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения. Структура некоторых соединений однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. Следует особо отметить значительный объём выполненной экспериментальной работы.

Материалы диссертации опубликованы в 4 статьях в журналах, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, включая одну статью в журнале первого квартиля Американского химического общества *The Journal of Organic Chemistry*, а также в 10 тезисах докладов на научных конференциях различного уровня. Автореферат и научные публикации полно отражают содержание диссертации.

Замечания, которые возникли в результате знакомства с работой:

А. Глава 1 озаглавлена «Синтез, модификация и использование производных 4-хинолонов для получения аналогов природных алкалоидов». Однако в ней не представлены ни примеры синтеза природных алкалоидов, ни

описания модификации 4-хинолонов. При этом сама глава написана преимущественно в фактологическом стиле, практически без анализа и интерпретации данных. Представляется целесообразным завершить литературный обзор обобщающими выводами, подчёркивающими основные тенденции и выводы автора, поскольку в его текущем виде обзор обрывается и сразу переходит к экспериментальной части.

Б. Анна Андреевна на протяжении диссертации приводит ряд схем с предполагаемыми механизмами обсуждаемых превращений. В связи с этим возникает вопрос: являются ли предложенные механизмы исключительно гипотетическими, или автор располагает дополнительными подтверждениями, например, литературными данными, результатами экспериментов с изотопными метками, данными о перехвате или идентификации интермедиатов современными аналитическими методами либо результатами квантово-химических расчётов?

В. В схеме 83 приведены выходы целевых продуктов при использовании двух различных типов исходных субстратов, однако не вполне ясно, какие значения выходов соответствуют каждому из методов. Представляется целесообразным уточнить это с помощью соответствующих обозначений или сносок.

Г. В схеме 86 представлен метод синтеза производных пирроло[3,2-*b*]индола. Среди используемых реагентов отсутствуют хиральные соединения, поэтому реакция не может протекать энантиоселективно. В связи с этим при изображении структуры продуктов следует использовать обозначения относительной, а не абсолютной конфигурации.

Д. К недостаткам представленных таблиц можно отнести отсутствие сопровождающих схем реакций, которые позволили бы наглядно представить обсуждаемые превращения. В настоящее время приводится лишь перечень параметров реакции с их обсуждением, однако само уравнение реакции отсутствует, что несколько затрудняет восприятие материала.

Е. В экспериментальной части обращает на себя внимание не вполне корректное описание мультиплетных сигналов в ^1H ЯМР спектрах. В частности, автор в ряде случаев указывает значения констант спин-спинового взаимодействия (J) для сигналов, обозначенных как мультиплеты [например, 6.79 (м, $J = 7.4, 0.9$ Гц, 1H)], что представляется некорректным. Кроме того, в некоторых случаях диапазоны химических сдвигов для соседних мультиплетов перекрываются, например: 7.43–7.30 (м, 3H) и 7.34–7.19 (м, 8H). Такая запись создаёт неоднозначность в интерпретации спектра, поскольку один диапазон ещё не завершён, тогда как следующий уже начинается. Целесообразно объединить такие сигналы в один мультиплет или более корректно разграничить их диапазоны.

Ж. Диссертационная работа завершается шестью выводами, что, на мой взгляд, несколько избыточно для кандидатской диссертации. Некоторые из выводов можно было объединить, поскольку они логически связаны и относятся к одному полученному результату.

Следует подчеркнуть, что указанные замечания носят в основном редакционно-стилистический характер и никоим образом не снижают общего весьма положительного впечатления от представленной квалификационной работы.

Диссертационная работа Аксеновой Анны Андреевны «*Новые химические трансформации на основе реакций 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в присутствии оснований*», представляет собой законченную научно-квалификационную работу; по объёму выполненных исследований, актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и отвечает критериям, изложенным в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 в действующей редакции, а её автор – Аксенова Анна Андреевна – заслуживает присуждения ученой

степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Я, Учускин Максим Григорьевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.398.05.

Официальный оппонент:

Учускин Максим Григорьевич

кандидат химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия), ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории органического синтеза Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

e-mail: mu@psu.ru; тел.: +7 (342) 239-63-15

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (ФГАОУ ВО ПГНИУ)

614990 г. Пермь, ул. Букирева, 15; Тел.: +7 (342) 239-64-35; E-mail: info@psu.ru; www.psu.ru

23.03.2026

Учускин Максим Григорьевич

Подпись Учускина М. Г. заверяю
Ученый секретарь ФГАОУ ВО ПГНИУ

23.03.2026



Антропова Елена Петровна