

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Момотовой Дарьи Сергеевны

«Поведение 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов

в реакциях с азотистыми нуклеофилами и 1,3-диполями»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертация Момотовой Д.С. посвящена разработке новых подходов к получению функционализированных производных индолин-3-онов и исследованию их реакционной способности в каскадных превращениях с участием азотсодержащих бинуклеофилов и 1,3-диполей. Работа относится к динамично развивающейся области гетероциклической химии, в которой фундаментальная составляющая - разработка методов регио- и диастереоселективного конструирования полигетероциклических систем, тесно связана с задачами прикладного характера – получение серий ранее недоступных, перспективных в области медицинской химии, продуктов.

Структура диссертации традиционна и включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы. Диссертация изложена на 130 страницах, содержит 71 схему, 2 таблицы и 6 рисунков, список литературы насчитывает 173 источника.

По тематике и методологическому подходу диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3 Органическая химия, отражает современный уровень развития химии индольных систем. Все семь тезисов (стр. 7-8), выносимых автором на защиту, обоснованы и развернуто освещены в самой диссертации, а также в научных публикациях Момотовой Д. С.

Актуальность.

Как отмечено в литературном обзоре, предвещающем основное содержание, индолин-3-оны и их таутомерные формы – 3*H*-индол-3-оны – являются удобными прекурсорами для получения природных и фармакологически активных соединений с остовом индола. Подобные структуры входят в состав алкалоидов, красителей и биологически активных молекул, что определяет устойчивый интерес к разработке новых методов их получения и функционализации. Особую актуальность представляют методы, позволяющие генерировать из доступных производных

индола реакционноспособные интермедиаты *in situ* и сразу вовлекать их в дальнейшие превращения. Подобные подходы позволяют значительно повысить выход целевых продуктов, сократить число стадий синтеза, что частично соответствует принципам "зелёной химии" (концепция "step-economy").

В частности, диссертантом была предложена оригинальная стратегия получения 3*H*-индол-3-онов (4) из 4*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] (2) с последующей их трансформацией в разнообразные азаетероциклические системы, включая спирочлененные индолы типа 52. Автор подчеркивает, что в разработанном методе формальное окисление индольного ядра по положению 3 осуществляется без использования внешних окислителей (хотя это утверждение спорно), что выгодно отличает предложенный подход к индол-3-онам от большинства известных литературных.

Практическая значимость.

Разработанные методы модификации индольного скелета по положениям 2 и 3 позволяют получать широкий спектр конденсированных гетероциклических систем, потенциально обладающих биологической активностью. В работе также приведены данные о антипролиферативной активности некоторых соединений, сходных с синтезированными диссертантом, что свидетельствует о возможности дальнейшего использования полученных результатов в медицинской химии.

Таким образом, тема диссертационной работы является актуальной как с фундаментальной, так и с прикладной точек зрения.

Цель и задачи исследования.

Основной целью работы стало исследование реакционной способности 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов и соответствующих спироизоксазольных систем в реакциях с азотсодержащими нуклеофилами и 1,3-диполями, а также разработка на этой основе новых методов синтеза конденсированных гетероциклических соединений. Для решения поставленной цели автором были сформулированы и решены следующие задачи:

- 1) изучение реакций указанных субстратов с *o*-фенилендиаминами и гидразинами;
- 2) исследование условий генерации 3*H*-индол-3-онов *in situ*;
- 3) вовлечение индолонов в реакции (3+2)-циклоприсоединения с различными 1,3-диполями;
- 4) установление механизмов и стереонаправленности превращений, перечисленных в п. 1-3.

Научная новизна.

К основным научным достижениям диссертанта следует отнести разработку оригинального каскадного процесса, включающего превращение индолов в спироизоксазолы, их последующую перегруппировку в ацетонитрилы и финальное образование 3*H*-индол-3-онов **4**.

Взаимодействие ацетонитрилов **3** (их прекурсоров **2**) с *o*-фенилендиаминами, которое приводит к образованию хиноксалиновых систем **32**. Механизм реакции включает нуклеофильное присоединение диамина к карбонильному центру с последующей циклизацией и элиминированием бензилцианида, что подтверждается обнаружением последнего в реакционной смеси методом ГХ/МС.

Заслуживает отдельного внимания обнаруженный Момотовой Д.С. метод получения труднодоступных и малостабильных 3-аминоиндолов типа **33** (схема 66), который базируется на необычном процессе элиминирования из спиранов **2**. Автором исследован механизм этого превращения. Ключевой стадией является элиминирование бензилцианида, сопровождающееся образованием высоко реакционноспособного индол-3-онового фрагмента. Механистически данный процесс можно рассматривать как аналог фрагментации по Гробу, протекающий через разрыв связи С–С с образованием стабилизированного аниона и карбонильной функции.

Важно подчеркнуть, что предложенные модификации 2-ого и 3-его положений индола позволяют избегать использования сильных окислителей, что делает метод селективным и технологически привлекательным.

Наконец, упомянем разработку методологии реакций (3+2)-циклоприсоединения между генерируемыми *in situ* 3*H*-индол-3-онами и разнообразными 1,3-диполями - нитрилиминами, нитрилоксидами и азометинидами. Предложены схемы, объясняющие наблюдаемую хемо- и регио-селективность диполярного циклоприсоединения. Автор предлагает механистическую модель, согласно которой образование диполя сопровождается элиминированием бензилцианида, после чего происходит циклоприсоединение к кратной связи индол-3-она.

Показано, что структура диполя определяет как направление атаки, так и региоизомерный состав продуктов. Интересным является наблюдение, что в субстратах **3** азометинилены атакуют атом азота N1, а не более электрофильный атом С2 (схема 75), что, вероятно, объясняется стерическими причинами и

термодинамическим контролем процесса. Это наблюдение имеет важное теоретическое значение, поскольку показывает возможность переключения реакционного центра в зависимости от природы диполя.

Упомянутые выше подходы, в конечном итоге, позволили диссертанту получить представительную серию неизвестных ранее индолоконденсированных гетероциклических ансамблей: 1*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]индол-9(9*aH*)-оны (46), [1,2,4]оксадиазоло[4,5-*a*]индол-9(9*aH*)-оны (48), 1*H*-имидазо[1,5-*a*]индол-9(9*aH*)-оны (49) и тетрагидроспиро[индолин-3,10'-пирроло[2',1':2,3]имидазо[1,5-*a*]индол]-2,9'(9*a'H*)-дионы (52).

Литературный обзор написан на хорошем научном языке, охватывает основные методы синтеза и реакции замещённых-3*H*-индол-3-онов. Автор систематизировал существующие подходы, разделив их на три основные группы: методы сборки пиррольного фрагмента, окисление индолов и расщепление их димеров. В обзоре рассмотрены перициклические реакции с участием индолин-3-онов, что позволило обосновать выбор направлений собственных исследований автора. Отметим при этом, что литературный обзор носит описательный характер, сравнительный/критический анализ перечисленных литературных данных отсутствует.

Достоверность полученных результатов.

Все синтезированные соединения охарактеризованы методами ЯМР спектроскопии, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Для нескольких молекул (32*aa*, 32'*bb*, 46*ab*) приводятся данные рентгеноструктурного анализа. Совокупность приведенных в экспериментальной части физико-химических данных анализа позволяет говорить о высокой степени достоверности результатов, полученных автором. Экспериментальная часть (третий раздел диссертации) и методики получения конкретных соединений изложены подробно, что позволяет воспроизвести описанные методики в других лабораториях. Грубые ошибки в описании спектров впервые полученных веществ отсутствуют.

Соответствие публикаций теме диссертации и апробация материалов работы.

Основные результаты опубликованы в трёх статьях в рецензируемых журналах высокого научного уровня (все журналы рекомендованных ВАК), и докладывались на семи международных/всероссийских конференциях в области органической химии, что подтверждает научную значимость полученных Момотовой Д.С. результатов.

Анализ текста диссертации с использованием комплекса проверки текстовых документов на наличие заимствований из открытых источников в сети Интернет, Антиплагиат, выявила оригинальность текста на уровне 70%, что удовлетворяет требованиям к кандидатским диссертациям.

Замечания по работе.

Несмотря на высокий научный уровень, как любая объемная работа, обсуждаемая диссертация содержит ряд недостатков.

1. Разделы 2.1-2.3 диссертации. Предложенные реакции новы, однако сам подход противоречит принципам зеленой химии - процессы не являются атомэкономичными. Во всех случаях в эквимольных количествах образуются отходы (не востребуемые?) с высокой молекулярной массой – нитрил фенилуксусной кислоты. Можно ли эффективно отделять это побочное соединение от целевых продуктов и затем рационально использовать?
2. Схемы механизмов реакций приведены без достаточного экспериментального/теоретического подтверждения (например, отсутствуют данные изотопного мечения, кинетических исследований, теоретических расчетов, фиксации интермедиатов, тщательного анализа реакционных смесей). Особенно бросается в глаза отсутствие в диссертации квантово-химического обоснования регио- и дистереоселективности 1,3-диполярных циклоприсоединений.
 - а) Имеются ли у автора надежные доказательства механизмов интересных превращений, приведенных на схемах 64 и 65. Был ли выделен в каком либо эксперименте бензимидаоилцианид, либо другие продукты, содержащие фрагменты нитрила фенилуксусной кислоты? Существуют ли литературные примеры, где в качестве интермедиата встречается гетероциклическая структура, сходная с 42? Действительно ли она способна претерпевать произвольный распад?
 - б) Таблица 2 и схема 70. Аналогично, если нитрил фенилуксусной кислоты действительно препятствует протеканию реакции (3+2) циклоприсоединения, то обнаруживались ли продукты конденсации между ним и исходным 3а (4а) или продуктом 4баа? Был ли выделен продукт конденсации Кневенагеля со схемы 70, что подтвердило бы ее содержание и постулируемый химизм процесса?
3. Стр. 62. Относительно высокая стабильность 3-аминоиндолов. “Свежеприготовленные образцы, обычно светло-серые или бежевые, ... со временем становились темно-синими”. Это интересное наблюдение подразумевает, что автор попытался установить его причину?

4. Направление нуклеофильной атаки на схеме 75, приводящее к структуре **54aab** формально согласуется со структурой образующегося продукта. При этом атака карбоаниона (азометинида) на sp^2 -гибридизированный атом азота кажется маловероятной. Имеются ли литературные аналогии таких процессов и можно ли предложить иной путь для генерации структур **52aab** и **52dab**? Не проверял ли автор, будут ли другие объемные нуклеофилы также атаковать атом азота, а не углерода?

5. На схемах литературного обзора отсутствуют расшифровки заместителей R, а также выходы продуктов реакций, что снижает его информативность. На схемах 11, 24, 29, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 44-46, 51, 52-54 нет нумерации реагентов. Многие другие субстраты и продукты не имеют номеров. Всего на 55 схемах литературного обзора собственных номеров удостоилось лишь 31 соединение. Почему?

6. Небольшой список отмеченных неточностей приводится ниже.

а) Схема 30. R^3 исчезает в продукте.

б) Какой энантиомер образуется на схеме 41?

в) Не указана стереохимия продукта на схеме 45.

г) Стр. 52. группу в ьном фрагменте

д) Стр. 56. “по аналогии с результатами ранее опубликованной работы Вележевой (Схема 62).” Не приводится ссылка на саму работу. Та же фраза встречается в автореферате на стр. 12, над схемой 7.

е) Схема 66. Nydrazyn hydrate

ё) Следовало бы привести механизм превращения соединения **43** в **33** на схеме 65.

ж) Стр. 77. Махіметод.

з) Стр. 77. Следует приводить более надежные и верифицируемые ссылки на синтез исходных веществ (“нитроалкены [172], синтезированы по известным методикам из студенческих практикумов”).

и) Стр. 100. δ 7.84 (дд, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 2H),

й) Стр. 102. Оранжевый кристалл, температура плавления 120-121°C,

к) Стр. 114. // J. of Org. Chem.

л) Стр. 119. Марков-никовские чтения; Стр. 120. Д.С. Момо-това

м) На схеме 61 фенильный заместитель превращается в R в продуктах **4** и **32**.

о) На схеме 64 на последней стадии заместитель X превращается в атом азота.

и др.

Отмеченные недостатки не снижают научной ценности выполненного исследования.

Заключение.

Диссертационная работа Момотовой Д.С. представляет собой завершённое квалификационное научное исследование, в котором разработаны новые методы получения и функционализации 3*H*-индол-3-онов. Рецензируемая диссертация по объёму, содержанию, уровню экспериментальной работы, новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ в действующей редакции), а её автор Момотова Дарья Сергеевна заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (специальность 1.4.3. Органическая химия), доцент, профессор кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы

Зубков Фёдор Иванович



Подпись Зубкова Фёдора Ивановича удостоверяю
Учёный секретарь Учёного совета РУДН,
доктор исторических наук, профессор




К.П. Курылев

30 марта 2026 г.

Почтовый адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Тел.: +7 (499) 936-87-87; e-mail: fzubkov1973@gmail.com

Наименование организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы".