

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

д.х.н., академик РАН

_____ Терентьев А.О.

« 01 » июля 2026 г.

Отзыв ведущей организации

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук 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 и цель диссертационной работы.

В настоящее время фармацевтическая промышленность проявляет значительный интерес к новым эффективным методам получения перспективных химических соединений, а также методам направленной функционализации молекул, позволяющим за счет большого разнообразия заместителей генерировать большие библиотеки новых соединений с заданными свойствами. Одной из основных проблем при лечении инфекционных или онкологических заболеваний является резистентность вирусов, бактерий или новообразований соответственно по отношению к используемым лекарственным препаратам. Решением этой проблемы может быть поиск новых синтетических препаратов, действующих на

нестандартные мишени и способных преодолеть лекарственную устойчивость. Очень важно, чтобы новые методы синтеза было возможно масштабировать до (полу)промышленных количеств, что необходимо для последующего внедрения. Разработка именно таких эффективных атом-экономичных и малостадийных синтетических методов легла в основу диссертационного исследования Д.А. Аксенова. В связи с этим работа является **важной и актуальной** как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения.

Целью диссертационной работы Аксенова Д.А. является синтез и исследование поведения циклических и ациклических 3-цианокетонов с целью поиска способа их активации в различных каскадных превращениях, а также поиск среди синтезированных соединений веществ, обладающих высокой противоопухолевой активностью.

Структура диссертации.

Диссертационная работа Д.А. Аксенова имеет логичную структуру и внушительный объем. Она изложена на 595 страницах машинописного текста, содержит 27 рисунков, 192 схемы, 27 таблиц и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов (7 разделов), экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, насчитывающего 467 источников.

Оценка содержания диссертации.

Во **введении** автор обосновывает актуальность направления исследования, обозначает его цель и задачи, которые должны быть решены для достижения поставленной цели.

Первая глава представляет собой довольно компактный обзор литературы, который включает основные методы синтеза и химические трансформации β -цианокетонов. Учитывая то, что автором опубликовано несколько обзорных статей по тематике исследования, такой формат литературного обзора представляется вполне обоснованным. Кроме того, часть литературных данных по синтезу изучаемых в работе классов соединений приводится далее в главе «Обсуждение результатов».

Во второй главе приведены результаты собственных исследований Д.А. Аксенова. Автором обнаружена новая реакция 2-замещенных индолов с нитроалкенами, приводящая к 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолам]. Найдены условия, при которых целевые спирособъединения могут быть получены и из индолилнитроэтанов. Показано, что процесс спироциклизации протекает диастереоселективно, а с хиральными субстратами – энантиоспецифично.

На основе реакций замещенных индолов с неперелечными нитросоединениями получены библиотеки циклических 3-цианокетонсв - производных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов. Разработанный однореакторный метод позволяет вводить в реакции также и N-замещенные индолы и получать целевые соединения с высокой диастереоселективностью. При этом показано, что основным направлением трансформации 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, не содержащих заместителя при атоме N-1, в основной среде является отщепление бензилцианида с образованием 3*H*-индол-3-онов. В то же время обнаружено, что основным направлением превращений N-замещенных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов является депротонирование, образование циклопропанового кольца за счет атаки по карбонильной группе и последующее расширение цикла до шестичленного. На этой основе этого был разработан метод синтеза 4-хинолонов.

Интересные результаты были получены Д.А. Аксеновым при изучении реакций 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с некоторыми 1,3-диполями. Так, в случае реакций с нитрилиминами и азометинидами наблюдалось отщепление бензилцианидного фрагмента и аннелирование дополнительного гетероцикла (триазольного и тетрагидроимидазольного соответственно) по связи C-N индольного ядра.

Автором обнаружен ряд новых перегруппировок, в том числе перегруппировка 4-(2-аминоарил)-2-арил-4-оксо-бутиронитрилов в полифосфорной кислоте, приводящая к 2-(1*H*-индол-2-ил)ацетамидам, а также перегруппировка 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны. Последняя реакция может протекать как *one-pot* процесс, исходя из индолов и 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов.

Еще один очень важный в практическом плане раздел диссертации (раздел 2.7.) посвящен изучению биологической активности полученных соединений. В частности, была выполнена оценка противораковой активности (индол-3-ил)-арилацетогидроксамовых кислот и их метиловых эфиров, а также (1*H*-индол-2-ил)ацетамидов и (2-арил-1*H*-индол-3-ил)метил-4,5-дигидрооксазолов. Продемонстрирована взаимосвязь структуры и активности на представительном ряду указанных выше производных. В результате была показана перспективность поиска противораковых препаратов среди соединений, принадлежащим к классам, полученным в работе.

Экспериментальная часть – наиболее объемная глава работы, содержит методики синтеза всех соединений и данные физико-химических методов анализа, подтверждающие достоверность полученных результатов.

В заключении приведены выводы по диссертации, соответствующие представленному материалу и отражающие наиболее важные полученные результаты. Диссертационная работа отличается логичной компоновкой разделов, легко читается и оформлена в соответствии с современными нормативными требованиями ВАК.

Диссертационная работа, безусловно, отличается **новизной**:

Создано новое научное направление в синтетической органической химии, основанное на использовании синтетического потенциала циклических и ациклических β -цианокетонов с развитой периферией. По сути разработана новая синтетическая платформа для построения разнообразных сложных карбо- и гетероциклических соединений.

Открыт ряд необычных каскадных превращений производных индола, которые позволили создать принципиально новые подходы к синтезу фармакологически ориентированных производных различных классов.

Таким образом, научная новизна выполненных исследований и научная ценность полученных результатов не вызывают сомнения и однозначно свидетельствуют о высоком уровне выполненной диссертационной работы.

Теоретическая и практическая значимость работы Аксенова Д.А. заключается в том, что в результате проведенных исследований разработан комплекс новых эффективных синтетических методов, открывающих пути к широкому кругу полифункциональных гетероциклических систем, получение которых другими методами связано с большими трудностями. Следует отметить, что многие полученные автором производные очень близки по структуре к природным соединениям. Кроме того, обнаружено несколько классов соединений, обладающих выраженной биологической активностью против клеточных линий HeLa, глиобластомы U87, нейробластомы BE(2)-C и ряда других.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения, поскольку структуры охарактеризованы совокупностью современных физических методов: спектроскопия ЯМР- ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопия, а также масс-спектрометрия высокого разрешения и рентгено-структурный анализ.

Замечания.

В диссертационной работе Д.А. Аксенова отсутствуют сколь-нибудь существенные недостатки. В то же время можно сформулировать ряд замечаний, касающихся оформления:

1. В работе представлено большое количество интересных и нетривиальных превращений. В ряде случаев результаты подтверждены данными РСА. Однако во многих случаях остается непонятным, как было доказано строение продуктов этих реакций. Разумеется, все эти данные есть в публикациях автора, но хотелось бы видеть их и в тексте диссертации, хотя бы кратко: какие методы позволили установить, что образуется именно это соединение, возможно, обсудить особенности спектров ЯМР, позволяющие точно установить строение. В качестве примеров можно привести процессы, изображенные на схемах 80,84,85,89-91 и т.д.
2. В работе использован ряд неудачных выражений: «электрогенерировать» (стр. 22), «солями цианида» (стр. 22), «выщепление метанола» (стр. 26), «реакция показывает хорошие выхода, образуя....» (стр. 27), «реакция оказалась достаточно лабильна» (стр. 71), «выщепление

бензонитрильной части» (стр. 85), «пустили в реакцию» (стр. 87), «механически похожей» (стр. 97), «ароматическое элиминирование» (стр. 128), «образование дополнительного набора побочных продуктов» (стр. 100).

3. В тексте отсутствует описание схемы 187.

4. В таблице 9 на стр. 105 имеются сноски, которые нигде не расшифрованы.

5. Перепутаны номера соединений в схемах 48, 86, 121 и 150, а также на страницах 51, 52, 53, 69, 79, 82, 83, 103, 109, 116, 119, 139 и 160.

6. Стр. 64. Не вполне понятно, что значит «чувствительный к кислоте 3,5-диметил-1*H*-пиразольный фрагмент».

7. В разделах 2.1 и 2.3 имеется большое количество опечаток, пропущенных слов и других неточностей. Например, на стр. 58 и далее по тексту вместо «изоксазольный» цикл часто употребляется «оксазольный».

Указанные выше замечания не влияют на общую положительную оценку работы, не снижают ее высокой научной ценности, теоретической и практической значимости и никак не касаются новизны и достоверности полученных результатов.

Применение полученных результатов.

Результаты диссертационной работы Аксенова Д.А. могут представлять интерес, как для фундаментальной науки, так и для прикладных исследований в области рационального создания новых гетероциклических систем, в том числе, биологически активных веществ. Полученные автором данные могут быть использованы в работе и учебных курсах организаций, работающих в области органической и медицинской химии: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (МГУ, г. Москва), Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ, г. Санкт-Петербург), Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (УрФУ, г. Екатеринбург), Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (ИОС УрО РАН, г. Екатеринбург), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (г. Казань), Новосибирский государственный университет,

Новосибирский Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск), Институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (г. Иркутск), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН, г. Москва), Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН, г. Москва), Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева (РХТУ, г. Москва), а также многих других организаций.

Публикации, автореферат.

Основные результаты исследований изложены в 37 статьях, в том числе в 6 обзорах в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и включённых в международные системы цитирования Scopus, Chemical Abstracts и Web of Science; а также докладывались на многочисленных международных и всероссийских научных конференциях. Автореферат, как по своей структуре, так и по сути изложения полностью отражает содержание диссертации.

Заключение.

Диссертационная работа Аксенова Д.А. соответствует паспорту научной специальности 1.4.3. «Органическая химия», в частности пунктам 1. «Выделение и очистка новых соединений», 2. «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», 4. «Развитие теории химического строения органических соединений», 6. «Развитие систем описания индивидуальных веществ», 7. «Выявление закономерностей типа структура-свойство».

Таким образом, по своей актуальности, новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов, диссертационная работа «Синтез и особенности поведения 3-цианокетонів различного строения в каскадных превращениях» соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским

диссертациям, а её автор, Аксенов Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Лаборатории ароматических азотсодержащих соединений (№18) ИОХ РАН 23 июня 2026 года, протокол №519.

Ведущий научный сотрудник
Лаборатории ароматических
азотсодержащих соединений ИОХ РАН,
доктор химических наук
(специальность 02.00.03 – Органическая химия)



Старосотников Алексей Михайлович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук (ИОХ РАН)
119991, Москва, Ленинский проспект, 47
Телефон: +7 499 137-29-44;
Электронная почта: secretary@ioc.ac.ru
Сайт: <https://zioc.ru/>

Подпись д.х.н. А.М. Старосотникова удостоверяю
Ученый секретарь ИОХ РАН

к.х.н.



И.К. Коршевец