

УТВЕРЖДАЮ»
Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр РАН»
д.ф.-м.н., член-корреспондент РАН,

А.А. Калачев
«2» апреля 2026 г.

Отзыв ведущей организации

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

Актуальность темы исследования. Азотсодержащие гетероциклические соединения, в частности производные индола и хинолона, на протяжении многих десятилетий остаются в центре внимания химиков-органиков, занимающихся созданием новых лекарственных препаратов. Это обусловлено их широчайшим спектром биологической активности: от антибактериальных и противоопухолевых свойств до нейропротекторного и противовоспалительного действия. Среди всего многообразия гетероциклических систем особое место занимают 4-хинолоны и их структурные предшественники — 3Н-индол-3-оны, которые служат ключевыми строительными блоками для создания как природоподобных алкалоидов (например, аристана), так и синтетических лекарственных препаратов (включая фторхинолоны — основу почти трети наиболее известных антибактериальных средств широкого спектра действия). Надо отметить, что развитие медицинской химии тесно связано с прогрессом в тонком органическом синтезе, и проблема создания эффективных подходов к наращиванию сложности углеродного скелета за минимальное количество стадий остаётся крайне актуальной. При этом основой для такого прогресса являются фундаментальные исследования реакционной способности того или иного класса соединений. В полной мере это относится и к химии производных индола.

С учетом вышесказанного, диссертационная работа Аксеновой Анны Андреевны, имеющая целью поиск новых химических трансформаций 4'Н-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] и 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в присутствии оснований и нуклеофильных реагентов, безусловно, **является актуальной и практически значимой.**

Структура диссертационной работы и её содержание. Диссертационная работа изложена на 124 страницах машинописного текста и содержит 100 схем, 5 таблиц и 9 рисунков. Работа построена традиционно; включает в себя введение, обзор литературы (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), выводы и список литературы, насчитывающий 129 библиографических ссылок.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, охарактеризованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Представленный литературный обзор (Глава 1) посвящен анализу существующих методов синтеза 4-хинолонов, что представляет логичным с учетом того, что значительная часть изученных в работе трансформаций приводит именно к этому классу соединений. Обзор логично структурирован, достаточно детально освещает современные подходы к синтезу производных 4-хинолона и позволяет сделать обоснованное заключение о новизне и актуальности выбранного автором направления исследования.

Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов. Первоначально автором было изучено поведение 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов и их предшественников – 4'-Н-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] в спиртовых растворах в присутствии гидроксида натрия. В ходе исследования было обнаружено, что эта реакция приводит к образованию 3-гидрокси-3-арилиндолин-2-онов в результате депротонирования NH-фрагмента исходного соединения и элиминирования бензилцианидного фрагмента с последующим 1,2-арильным сдвигом. Опираясь на этот возможный механизм реакции, автор предположил, что введение заместителя к атому азота 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрила может привести к изменению направления реакции. Экспериментальная проверка этого предположения подтвердила, что в этом случае основным направлением реакции является внутримолекулярная циклизация, позволяющая получать 1,2,3,3а,4,8b-гексагидропирроло[3,2-b]индолы – соединения, обладающие структурным ядром, близким к природному алкалоиду аристону. Автором проведена тщательная оптимизация условий обеих реакций, что позволило разработать препаративные методики синтеза гексагидропирроло[3,2-b]индолов и 3-гидрокси-3-арилиндолин-2-онов с выходами до 97%.

В дальнейшем автором были изучены химические трансформации N-замещенных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием более сильных оснований – гидрида и метилата натрия – в полярных растворителях (ДМСО, ДМФА). Было установлено, что в этом случае реализуется новая перегруппировка, протекающая с расширением пиррольного цикла и приводящая к образованию полизамещенных 4-хинолонов. Весьма удачной синтетической находкой является созданная в ходе этих исследований общая методика N-алкилирования 2,2-дизамещенных-3-индолинонов в условиях синтеза 4-хинолонов, что позволило автору перейти от двухстадийной методики к одностадийному синтезу целевых 4-хинолонов. В результате проведенных работ автором был разработан новый метод синтеза N-алкил-2,3-диарил-4-хинолонов – соединений, широко известных благодаря своим антибактериальным и противоопухолевым свойствам.

Продолжая свои исследования, автор предположил, что индол-3-оны, образующиеся *in situ* из N-незамещенных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, могут быть перехвачены тем или иным нуклеофильным реагентом. Экспериментальная проверка этого предположения с использованием кетонов как нуклеофилов и карбоната цезия как ос-

нования позволила автору разработать новый метод синтеза индолин-3-онов, содержащих β-карбонильный фрагмент. Дальнейшее развитие этой стратегии, в частности, использование в качестве карбонильной компоненты *o*-нитроацетофенона, позволило автору получить полициклические соединения – дигидроиндоло[1,2-*a*]хинолин-5,7-дионы, образующиеся в результате внутримолекулярного *inco*-замещения нитрогруппы в промежуточных 2-(2-оксо-(арил/алкил)этил)-2-(арил/алкил)индолин-3-онах. Весьма интересным является обнаруженный в ходе проведения исследований 1,2-арильный сдвиг в конечных дигидроиндоло[1,2-*a*]хинолин-5,7-дионах, позволивший значительно расширить библиотеку доступных с использованием разработанного подхода тетрациклических индолохинолонов.

Наконец, проведение реакции *N*-незамещенных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с ацетофеноном в присутствии более сильного основания – гидрида натрия – позволило автору разработать новый метод синтеза синтеза 2-арил-4-(1*H*)-хинолонов. Важно отметить, что во всех перечисленных превращениях вместо 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов могут быть использованы их предшественники — 4'-*N*-спиро[индол-3,5'-изоксазолы], которые с количественным выходом превращаются в соответствующие нитрилы в условиях реакций.

Таким образом, в результате проведенного исследования автору удалось успешно достичь поставленной цели работы: была обнаружена целая серия новых химических превращений 4'-*N*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] и 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в присутствии оснований и нуклеофильных реагентов, приводящих к разнообразным гетероциклическим соединениям – производным 4-хинолона и индолинона.

В третьей главе – экспериментальной части – приведены методики синтеза всех полученных соединений и их спектральные характеристики (данные ЯМР, ИК, масс-спектрометрии высокого разрешения), подтверждающие их структуру, и условия физико-химических экспериментов.

Научная новизна и практическая значимость проведенной работы не вызывает сомнений. Автором впервые показано, что направление трансформаций 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием оснований зависит от наличия заместителя у атома азота индолинового фрагмента: при его наличии реакция приводит к 1,2,3,3а,4,8b-гексагидропирроло[3,2-*b*]индолам, а в случае *N*-незамещенных соединений продуктами реакции являются 3-гидрокси-3-арилиндолин-2-оны. Обнаружена и исследована ранее неизвестная перегруппировка указанных нитрилов в *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолоны. Предложена новая эффективная стратегия получения C2-четвертичных индолин-3-онов на основе реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с карбонильными соединениями в условиях основного катализа, что позволило создать не только метод синтеза индолин-3-онов, содержащих β-карбонильный фрагмент, но и одностадийный метод синтеза тетрациклических индолохинолонов. Разработан оригинальный метод синтеза 2-арил-4-(1*H*)-хинолонов, основанный на взаимодействии *N*-незамещенных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с ацетофеноном. Практическая

значимость работы заключается в создании удобных, легко масштабируемых синтетических последовательностей, позволяющих получать широкие библиотеки гетероциклических соединений, перспективных для дальнейшего изучения в качестве противоопухолевых, антибактериальных и противовоспалительных агентов.

Степень обоснованности и достоверности. Диссертационная работа Аксеновой Анны Андреевны является цельным, завершённым исследованием, выполненным на высоком научном уровне и имеющим практическую значимость. Результаты работы убедительны, являются достоверными и не вызывают сомнения. Они базируются на качественном экспериментальном материале, обеспеченном широким и квалифицированным использованием большого арсенала физических методов, применяемых в органической химии. Структуры синтезированных соединений были установлены с привлечением современных физических методов анализа – ^1H , ^{13}C , ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа. Приведённые в работе выводы полностью соответствуют полученным результатам.

Апробация работы. Основные результаты диссертации опубликованы в 4 статьях в ведущих международных журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также 10 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях.

Автореферат, как по своей структуре, так и по сути изложения полностью отражает содержание диссертации.

К представленной на отзыв диссертационной работе имеется ряд вопросов и замечаний:

1. На схеме 84 (стр. 51) автор приводит предполагаемый механизм образования 3-гидрокси-3-ариндолин-2-онов из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием гидроксид-аниона. В целом, изображенный механизм представляется вполне обоснованным и не вызывает серьезных возражений. Тем не менее, не вполне понятно, как из интермедиата **8** образуется соединение **9**. На мой взгляд, здесь пропущена стадия переноса протона с гидроксильной группы на атом азота. Кроме того, анион **7** было бы правильнее изобразить с отрицательным зарядом, локализованным на атоме кислорода, а не азота.
2. На схеме 86 приведен синтез соединений **4** из *N*-замещенных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов **3**, причем конечные продукты изображены в виде единственного энантиомера. К сожалению, автор не обсуждает стереоселективность этой реакции. Действительно ли эти соединения **4** были выделены в энантиоочи-стом виде (в таком случае в экспериментальной части следовало бы привести угол оптического вращения), либо все-таки в виде рацемической смеси? Наблюдалось ли образование других диастереомеров? Учитывая выход продуктов, составляющий 55-70%, это представляется вполне возможным. Как определялась конфигурация стереоцентров в выделенных соединениях?

3. Чем обусловлен выбор карбоната цезия в качестве основания для взаимодействия 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с карбонильными соединениями (стр. 61, схема 90)? Проводилась ли оптимизация условий этой реакции, в частности, предпринимались ли попытки использовать другие основные катализаторы?
4. На стр. 68 автор обсуждает возможный механизм образования 2-фенилхинолин-4(1*H*)-она **32a**, включающий в качестве ключевой стадии реакцию ретро-Кляйзена (схема 98). Согласно приведенному механизму вторым продуктом при этом должен быть 1,3-дифенилпропан-1,3-дион (дибензоилметан). Предпринимались ли попытки выделить или каким-либо образом детектировать это соединение в реакционной смеси? В случае успеха это послужило бы серьезным аргументом в пользу предполагаемого механизма.
5. При описании реакции, изображенной на схеме 37 (стр. 26, литературный обзор) автор отмечает, что конечные продукты образуются с диастереоселективностью до 99 : 1 (*цис* : *транс*). Надо отметить, что эти соединения содержат эндоциклическую кратную связь и в принципе не могут существовать в виде *транс*-изомера.
6. Является ли взаимодействие 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с ацетофеноном в присутствии гидрида натрия, изображенное на схеме 99 (стр. 70), специфичным именно для ацетофенона? Возможно ли использование в ней замещенных ацетофенонов?
7. В работе имеются некоторые оформительские недочёты и неудачные обороты. В частности, не вполне понятно, что имеется в виду под «питательными свойствами» аристана, а также его «низким ингибирующим действием» (стр. 46); слово «скаффолд» (стр. 53) является калькой с английского, в данном случае было бы более уместным использование словосочетания «структурный фрагмент», и т.д. В целом, однако, работа написана весьма тщательно и число таких недочетов невелико.

Вышеуказанные замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертации Аксеновой А.А., и не снижают её научной и практической значимости. Результаты диссертационной работы Аксеновой А.А. могут представлять интерес для фундаментальной науки и прикладных исследований в области создания новых подходов к синтезу гетероциклических соединений, а также в области разработки новых биологически активных агентов такими учреждениями, как Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Новосибирский государственный университет, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, а также другими организациями.

Заключение. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации. Диссертационная работа соответствует п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования.» и п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия.

По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа «Новые химические трансформации на основе реакций 2-(3-оксоиндолин-2-ил)-ацетонитрилов в присутствии оснований» полностью **соответствует требованиям**, установленным п.п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор – Аксенова Анна Андреевна – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

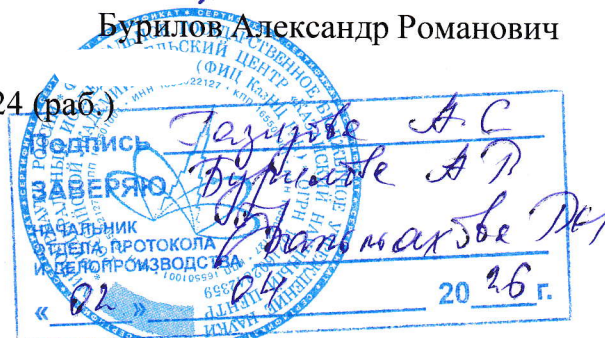
Отзыв обсуждён и утверждён на заседании научного семинара лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН «30» марта 2026 г, протокол заседания № 2.

Ведущий научный сотрудник лаборатории
Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика
ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ,
профессор АН РТ, профессор РАН,
доктор химических наук
420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, 8.
e-mail: agazizov@iopc.ru; телефон: +7 (843)272-73-24.

Газизов Альмир Сабирович

Заведующий лабораторией
Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика
ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного
структурного подразделения ФИЦ КазНЦ,
главный научный сотрудник, профессор
доктор химических наук,
420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8;
e-mail: burilov@iopc.ru; телефон: +7(843)272-73-24 (раб.)

Бурилов Александр Романович



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», 420111, Российская Федерация, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31; тел. +7(843)231-90-00, e-mail: presidium@knc.ru; сайт: <https://knc.ru>