

## ОТЗЫВ

**На автореферат диссертации Акуловой Алеси Сергеевны  
«Синтез на основе кетонитрилов аналогов 2-(1*H*-индол-3-ил)ацетамидов  
близких по структуре алкалоидам индольного ряда»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических  
наук по специальности 1.4.3. Органическая химия**

По статистике онкологические заболевания занимают лидирующее место, уступая в летальности сердечно-сосудистым заболеваниям. Как известно, многие лекарственные препараты действуют через индукцию апоптоза, но, в свою очередь клетки метастаз малочувствительны к данному методу, что делает их устойчивыми к большей части препаратов. Злокачественные новообразования быстро изменяются и приспосабливаются к применяемой терапии. Резистентность клеток не позволяет проводить дальнейшее лечение, что приводит к развитию болезни и летальному исходу. Диссертационное исследование Акуловой А.С. посвящено разработке методов синтеза функционализированных производных индольного ряда на основе кетонитрилов. Разработка новых селективных, в том числе однореакторных методов синтеза таких веществ, а также исследование их биологической активности является **актуальной** задачей.

**Научная новизна** диссертационной работы заключается в развитии подходов к синтезу ряда новых азотсодержащих гетероциклических структур, связанных с реакционной способностью 2,4-диарилоксибутиронитрилов. Основное внимание уделялось методам синтеза новых соединений, содержащих индольный фрагмент. Изучено применение реакции Фриделя-Крафтса с участием 5-гидрокси-3,5-диарил-1*H*-пиррол-2-онов с различными электронообогатненными аренами, включая индолы. Это исследование позволило разработать методы синтеза 5-(1*H*-индол-3-ил)-3,5-

диарил-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов, а также аналогов лизергиновой кислоты. Обнаружена новая реакция - перегруппировки 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны. Был разработан новый подход к синтезу соединений ряда пауллона из *o*-аминоцианокетонов. Проведен первичный скрининг биологической активности полученных соединений по отношению к различным линиям раковых клеток, что позволило обнаружить несколько перспективных соединений. С учетом вышесказанного, **практическая значимость** диссертации не вызывает сомнений.

Методологически, работа построена на высоком уровне. Присутствует оптимизация условий реакции, изучены границы применимости методов, механизмы реакций. Достоверность представленных теоретических выкладок подтверждена полным комплексом физико-химических методов таких ИК, Масс, РСА, ЯМР, что не оставляет никаких сомнений в сделанных в исследовании выводах.

Работа прошла широкую апробацию на 8 ведущих отечественных и зарубежных научных конференциях. Имеется 3 публикации в высокорейтинговых журналах Web of Science подтверждают высокий уровень исследования и в совокупности с представленными в них оригинальными подходами определяют **научную новизну исследования**.

В ходе ознакомления с работой возникли следующие замечания и вопросы:

1) На схеме 10 показана перегруппировка 5-индолил-3-пирролин-2-она в 4-индолил-3-пирролин-2-он. Возможно ли провести данное превращение с использованием индолов, содержащих арильный заместитель во 2 положении индола?

2) Для сборки полициклических индольных алкалоидов использовался метилат натрия в качестве основания (схема 5). Были ли проведены попытки проведения данного превращения с использованием других оснований с целью повышения выхода?

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства, а, скорей, отражают интерес к работе. Резюмируя вышесказанное можно заключить, что диссертационная работа Акуловой Алеси Сергеевны «Синтез на основе кетонитрилов аналогов 2-(1*H*-индол-3-ил)ацетамидов близких по структуре алкалоидам индольного ряда» является самостоятельным, законченным научным исследованием, выполненным на высоком уровне. Полученные результаты вносят существенный вклад в химию азотсодержащих гетероциклических соединений. По объему проведенных исследований, научной новизне, практической значимости и достоверности результатов работа полностью отвечает требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Акулова Алеся Сергеевна, безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Зав. лабораторией азотсодержащих соединений №19

ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Доктор химических наук

по специальности

02.00.03 – Органическая химия,

Профессор РАН

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991, г. Москва, Ленинский просп., 47

Телефон: +7-499-135-53-26

e-mail: [fershtat@ioc.ac.ru](mailto:fershtat@ioc.ac.ru)

Подпись д.х.н. Ферштата Л.Л. удостоверяю

Ученый секретарь ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

К.х.н.

27.05.2016 г.



И. К. Коршевец