

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Аксенова Дмитрия Александровича на тему:
«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

Диссертационное исследование Аксенова Д.А. посвящено разработке нового синтетического направления, в основе которого лежит реакционная способность функционализированных циклических и ациклических β -цианокетонов, рассматриваемых автором как единая платформа для сборки карбо- и гетероциклических систем. Актуальность работы не вызывает сомнений. Индолные, индолиноновые, хинолоновые и пирролоновые каркасы, к которым ведут предложенные превращения, являются привилегированными структурами медицинской химии, а потребность в новых молекулярных каркасах, способных преодолевать множественную лекарственную устойчивость, остается одной из наиболее острых задач современного органического синтеза. Существенно, что автор с самого начала ориентируется на каскадные и one-pot процессы, то есть на методы, пригодные для наработки представительных библиотек соединений, а не на единичные препаративные примеры.

Раздел об актуальности написан заметно лучше, чем это обычно бывает в работах такого рода. Автор не ограничивается общими словами о важности гетероциклов, а выстраивает историческую логику развития фармацевтики и прямо показывает, к чему приводит накопление эмпирического опыта без сопутствующего теоретического анализа: примером служит гомеопатия, то есть целая практика, выросшая из наблюдений, не прошедших проверку теорией и доказательной методологией. Эта мысль хорошо мотивирует именно ту постановку задачи, которую выбрал соискатель: не единичные наблюдения, а методы, воспроизводимые и масштабируемые.

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, семи глав обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, насчитывающего 467 наименований. Объем работы составляет 595 страниц, текст иллюстрирован 192 схемами, 27 таблицами и 27 рисунками.

Литературный обзор сознательно сокращен: автор ссылается на то, что основное содержание обзорной части опубликовано им в отдельных обзорных статьях, и ограничивается основными подходами к синтезу и превращениям β -цианокетонов, а также современными методами получения 2-замещенных 3Н-

индол-3-онов. Такое решение представляется оправданным для докторской работы подобного объема, обзор логично подводит читателя к постановке задач.

Обсуждение результатов охватывает несколько крупных самостоятельных блоков: формальная [4 + 1]-спироциклизация нитроалкенов с индолами с образованием 4'H-спиро[индол-3,5'-изоксазолов], их перегруппировка в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы, генерирование 3H-индол-3-онов отщеплением бензилцианида, превращения N-замещенных цианокетонов через циклопропановый интермедиат с расширением цикла до 4-хинолонов, общая реакция β-цианокетонов со щелочью с образованием лактамов, химия 5-гидрокси-3,5-диарил-1H-пиррол-2-онов и перегруппировка 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны. Отдельного упоминания заслуживают перегруппировка 4-(2-аминоарил)-2-арил-4-оксобутиронитрилов в полифосфорной кислоте, приводящая к 2-(1H-индол-2-ил)ацетидам, и детальный разбор региоселективности реакции 2-нитроалкенов с цианид-ионом, где автору удалось показать, что результат управляется соотношением реагентов, порядком их прибавления и кислотностью среды. Это именно тот случай, когда исследование не ограничивается фиксацией факта, а доводится до управляемого синтетического инструмента.

Практическая значимость работы подкреплена биологическими испытаниями. Найдено несколько классов соединений с высокой противоопухолевой активностью, в том числе в отношении линий с приобретенной лекарственной устойчивостью, а для ряда спироизоксазолов показана способность вызывать дифференцировку клеток нейробластомы. Разработано более 30 препаративных методик, многие из которых дают продукты, труднодоступные иными путями.

Отдельно хочется отметить, что автор не пытается скрыть слабые места разработанных методов. Для большинства ключевых превращений выделены разделы об области применения и ограничениях (схемы 62, 83, 130, 145), где честно перечислены неудачные субстраты: 2-(трифторметил)- и 2-(метоксикарбонил)индолы не вступают в спироциклизацию даже при 50 °C; замена гидразингидрата на другие гидразины не дает целевого аминопиридазина; N-бензил-, N-тозил- и N-ацилпроизводные оксобутаннитрилов вместо целевых продуктов претерпевают снятие защиты; введение донорных заместителей в кольцо 2'-нитроацетофенона прекращает образование малеимидов; замена DBU на другие основания не приводит к тетралону; для 2-арилзамещенных индолов вместо ожидаемой перегруппировки образуются производные бензокарбазола. Названа и нерешенная проблема образования триарилметана **16aa** с выходом до 38%, устранить которое подбором условий не удалось, а также неразделимость смеси региоизомеров **199ab**, **199wb** и **199bb**. Такая манера изложения вызывает доверие к работе в целом.

В том же ряду стоит отметить и прямое признание автора о том, что фосфористая кислота была выбрана в качестве восстановителя ошибочно, поскольку он не знал, что фосфор в ней пентавалентен, и что сама находка выросла из некачественной партии P_2O_5 с примесью красного фосфора. Такие места в диссертациях встречаются редко, и они заметно повышают доверие к остальному изложению: автор описывает, как реально шла работа, а не выстраивает задним числом безупречную логику. Отдельного упоминания заслуживает и масштабируемость найденного превращения: спироциклизация воспроизведена не только в граммовых количествах, но и с максимальной загрузкой 1,5 кг, что является серьезным результатом и сразу переводит метод из разряда лабораторных в разряд полупромышленных.

Строение полученных соединений подтверждено комплексом физико-химических методов: спектроскопией ЯМР на ядрах 1H и ^{13}C , включая двумерные эксперименты HSQC, HMBC 1H - ^{13}C и 1H - ^{15}N , ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией высокого разрешения и данными рентгеноструктурного анализа. Объем экспериментального материала весьма велик, в работе охарактеризовано около 700 соединений, что само по себе свидетельствует о масштабе выполненного исследования. Отдельно отмечу, что, судя по разделу о личном вкладе, соискатель сам проводил спектральный и рентгеноструктурный анализ синтезированных соединений и сам расшифровывал структуры. Для органика это нечастое сочетание компетенций, и оно объясняет уверенность, с которой в работе делаются структурные и стереохимические выводы, включая отнесение относительной конфигурации спиранов и оксоиндолов.

Основное содержание работы отражено в 37 статьях, в том числе 6 обзорных, в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в базах Web of Science и Scopus, включая такие известные журналы как *Journal of Organic Chemistry* и *Organic and Biomolecular Chemistry*.

Вместе с тем при знакомстве с авторефератом и текстом диссертации возникли следующие замечания и вопросы, относящиеся преимущественно к оформлению аналитических данных.

1. Ограничения и нерешенные вопросы в работе обсуждаются, однако сведения о них рассредоточены по тексту, а обобщающего раздела, где ограничения подхода, открытые вопросы и направления дальнейшей работы были бы сведены воедино, в диссертации нет.
2. В работе показано, что направление превращения 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов определяется наличием заместителя у атома азота и силой основания. Не изучалась ли конкуренция между отщеплением бензилцианида и замыканием циклопропанового кольца экспериментально, например

сопоставлением скоростей накопления продуктов при варьировании силы основания и температуры, или опытом с добавлением бензилцианида извне, который при обратимости первой стадии должен подавлять образование 3Н-индол-3-она?

3. Механизмы предложенных превращений носят преимущественно гипотетический характер. Ни разу не использованы изотопные метки, перекрестные опыты, кинетические измерения, корреляционный анализ по Гаммету, кинетический изотопный эффект, мониторинг реакции методом ЯМР. Ниже перечислены конкретные места, где предложенный механизм вызывает вопросы, и эксперименты, которые позволили бы его подтвердить или опровергнуть.

4. Схема 55, нитрозоциклопропановый путь. Автор сам отмечает, что расширение нитрозоциклопропанов в литературе не описано, а сам нитрозоинтермедиат не зафиксирован. Приведенный аргумент, сохранение хирального центра, убедительно отвергает альтернативный путь через циклизацию неопределенного оксима, но не доказывает промежуточное образование нитрозоциклопропана. Гипотезу можно проверить перехватом нитрозосоединения диеном в реакции нитрозо-Дильса-Альдера (циклогекса-1,3-диен, 2,3-диметилбута-1,3-диен) с выделением соответствующего дигидрооксазина. Постулируемое дипротонирование аци-формы прямо проверяется зависимостью скорости от функции кислотности Гаммета.

5. Схема 67, 1,2-сдвиг бензильной группы. Внутримолекулярность миграции не доказана. Тем более, что на схеме 78 автор показывает полное отщепление бензилцианида. Классическим решением является перекрестный опыт: совместная перегруппировка двух спиранов (или двух индолинонов) с различающимися арильными заместителями и поиск продуктов перекрестного обмена методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Полезны также корреляция Гаммета по мигрирующему арилу, поскольку предложенный механизм предполагает рост миграционной способности с электронодонорностью заместителя.

6. Схемы 123 и 165, окисление в системе КОН/ДМСО. ДМСО в предложенных схемах выступает окислителем с отщеплением диметилсульфида, однако прямых доказательств этого не приведено, а участие кислорода воздуха в качестве конечного окислителя не исключено. Проверка несложная: сопоставление выходов при проведении реакции в строго инертной атмосфере и в атмосфере кислорода; прямое обнаружение диметилсульфида методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием или по характеристичному сигналу в спектре ЯМР ^1H .

7. Схема 50 диссертации (схема 6 автореферата), образование триарилметана 16аа. Судя по предложенной далее фрагментации, побочный путь включает отщепление фрагмента, несущего нитрогруппу, то есть формально ретро-конденсацию Анри, и в этой стадии участвует вода. Возникает вопрос: пробовал ли

автор подавить этот путь, проводя реакцию в строго безводных условиях, например, с добавкой молекулярных сит или иного водоотнимающего агента, совместимого с MeSO_3H . В тексте диссертации молекулярные сита не упоминаются ни разу. Если такой опыт не ставился, он представляется самым простым способом решить проблему выхода таких продуктов, которую автор сам называет нерешенной.

8. Связанный вопрос по началу работы. Ключевое наблюдение сделано на некачественной партии P_2O_5 , содержавшей примесь красного фосфора, и именно это привело к смене направления реакции. Определялось ли оптимальное соотношение P_2O_5 и красного фосфора, и воспроизводится ли исходный результат при контролируемом добавлении красного фосфора к чистому P_2O_5 . В тексте диссертации такой оптимизации я не нашел, а она могла бы дать самостоятельный препаративный метод и заодно исключить зависимость результата от качества реактива.

9. Соединение **86as'**, спектр ^{13}C ЯМР. Приведены 18 сигналов в интервале от 113.4 до 160.3, то есть исключительно в области sp^2 -углеродов и нитрильной группы. Между тем название соединения содержит фрагмент **5b**-гидрокси-**5b**,10-дигидро, то есть в молекуле есть sp^3 -гибридный углерод, связанный с гидроксильной группой. Ни этого, ни какого-либо другого алифатического сигнала в спектре нет. Вместе с тем формально число сигналов совпадает с числом атомов углерода, а это значит, что один из перечисленных сигналов лишний или отнесен неверно. К этому добавляется расхождение по протонам: наблюдается 10H при 12H, следующих из формулы $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$. Данные по этому соединению следует перепроверить целиком, включая само строение.

10. В перечне оборудования указан C,H,N-анализатор C,H,N-1 фирмы KOVO, однако данные элементного анализа не приведены ни для одного соединения.

11. Масс-спектрометрия высокого разрешения приведена для всех без исключения описанных соединений, и полноту этих данных следует отнести к достоинствам экспериментальной части. Единственное исключение: у соединения **147bd** строка HRMS обрывается на слове «вычислено», данные отсутствуют. Вместе с тем ни для одного соединения в тексте не сказано, что спектральные характеристики совпадают с описанными ранее.

12. В ряде случаев напечатанная брутто-формула не согласуется ни со структурой, ни с приведенной рядом массой. Для **5bm** указано $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}$, тогда как и структура, и сама масса 413.1624 отвечают $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}$. Для **80z** напечатано $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{NO}_2$ с лишним атомом азота вместо $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$. Для **80ah** указано $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{NaO}_3$, тогда как массе 307.0609 отвечает $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{NaO}$; та же масса у **120af** и **120ah** подписана формулой $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{NaO}_3$ с лишними атомами кислорода. В **86al** потерян атом кислорода, в **86at** потерян атом брома, в **155af** потерян атом азота, в **155ak** и **155ia** лишний атом кислорода. Для **152ag** напечатано

$C_{17}H_{14}ClNNaO_3$ при массе 326.0554, которой отвечает $C_{16}H_{14}ClNNaO_3$, как и указано у соседнего **152ah**. Для **153ac** напечатано $C_{17}H_{17}NNaO_4$ при массе 288.0995, которой отвечает $C_{17}H_{15}NNaO_2$. Для **27cb** приведено 432.0922, тогда как $C_{26}H_{17}ClN_2NaO$ дает 431.0922.

13. Встречаются несоответствия между подписанным аддуктом и формулой иона. Для **8el** и **8ha** подписано $[M+H]^+$, но формула содержит натрий, при том что сами массы 405.1598 и 385.1547 отвечают протонированным ионам без натрия. Для **80ab**, наоборот, подписано $[M+Na]^+$, а натрия в формуле нет. Для **69b** подписано $[M+Na]^+$ и приведена формула $C_{18}H_{18}NO$, тогда как названное соединение, 2-(4-метилфенил)хинолин-4(1H)-он, отвечает $C_{16}H_{13}NO$; спектр ЯМР при этом полностью согласуется именно с $C_{16}H_{13}NO$, то есть ошибочна запись HRMS, а не спектр. Для **46x** приведена формула нейтральной молекулы при массе протонированного иона. Масса электрона в расчетах в целом учтена корректно, что видно по подавляющему большинству записей.

14. Константы спин-спинового взаимодействия не усреднены между взаимодействующими ядрами.

15. Для уширенных синглетов интервал химических сдвигов не указывается вообще. С мультиплетами ситуация заметно лучше, но в некоторых случаях также не указаны интервалы. Например, **5cc** 7.19 (м, 4H), **5cj** 7.12 (м, 5H), **27ac** 2.61 (м, 4H), **74b** 7.71, **74g** 6.94, **75r** 7.27 (м, 5H), **75v** 7.40 и 7.26, **145eb** 3.93, **152ad** 7.21, **152am'** 7.19, **153ae** 2.85, **179las** 7.53.

16. Частоты регистрации в целом указаны верно (101 МГц для ^{13}C при 400 МГц, 376 и 377 МГц для ^{19}F , 162 МГц для ^{31}P), однако для **8ky** для ^{13}C ошибочно указана частота 400 МГц.

17. Обозначения мультиплетности приведены на двух языках. Наряду с кириллическими сокращениями встречаются латинские.

18. Формулировка задачи 1 неудачна. Записано: разработка методов синтеза ациклических бета-цианокетонов, содержащих в о-положении функциональную группу. Из такой формулировки не следует, что речь идет о соединениях с ароматическим фрагментом: обозначение орто-положения имеет смысл только применительно к бензольному кольцу, а в самой фразе арен не упомянут.

19. Схема 49 диссертации (схема 5 автореферата), первоначальный механизм спироциклизации. Из схемы не видно, откуда в сильноокислой среде берется основание. В тексте это отчасти оговорено: кислота должна быть достаточно сильной для активации нитрогруппы и одновременно достаточно слабой, чтобы ее сопряженное основание могло депротонировать интермедиаты. Однако именно это пояснение стоило вынести на схему, прямо указав, что в роли В выступает сопряженное основание используемой кислоты.

20. Схема 53 диссертации (схема 9 автореферата). В тексте прямо сказано, что при действии LDA образуется литиевая соль аци-формы **20aa**, однако на схеме противоион не изображен, показан только анион в скобках. Это тем более заметно, что на соседней схеме 52 (схема 8 автореферата) калий в соли **20aa** прорисован.
21. Терминология именных реакций. В работе используется написание реакция Генри. В русскоязычной литературе принято передавать фамилию Louis Henry как Анри, и корректно писать реакция Анри. Замечание не формальное: автору вряд ли было бы приятно, если бы его собственную фамилию систематически произносили неверно.
22. Качество текста. Встречаются несогласованные предложения. Характерный пример из раздела об оптимизации спироциклизации: сказано, что в чистой фосфористой кислоте выход оказался не хуже, но эти условия не использовали из-за неудобства работы с твердым веществом в качестве растворителя. Дополнение относится к условиям, а причина к веществу, из-за чего фраза распадается; кроме того, фосфористая кислота в этом предложении оказывается одновременно и кислотой, и растворителем, и твердым веществом, и это нигде не оговорено.
23. Соединение **145eb**, спектр ^1H ЯМР. Сигнал 1.22 (д, $J = 14.8$ Гц, 6H) отнесен к двум метильным группам фрагмента 2-метилпропан-2-ила. Эти метилы связаны с четвертичным атомом углерода и не имеют партнеров для вицинального взаимодействия, так что дублет с константой 14.8 Гц здесь невозможен. Почти наверняка это два отдельных синглета диастереотопных метильных групп, случайно разнесенных примерно на 0.037 м.д., что при 400 МГц и дает кажущуюся константу около 15 Гц. Это подтверждается и спектром ^{13}C того же соединения, где присутствуют два разных метильных сигнала, 25.1 и 24.2. В том же спектре сигнал 3.15 (д, $J = 14.7$ Гц, ^1H) приведен как дублет без партнера, а 3.93 (м, $J = 15.1$ Гц, 2H) как мультиплет с указанной константой; по-видимому, речь идет об АВ-системе метиленовой группы, разобранный непоследовательно. Соединение следует переинтерпретировать.
24. С этим связано и более общее замечание по форме записи. Довольно часто сигнал обозначен как мультиплет, но при этом для него приведены конкретные константы (**27awm** 7.34 (м, $J = 5.3, 2.4$ Гц); **27bq** 7.44 (м, $J = 7.3$ Гц); **75v** 7.40 (м, $J = 3.9, 3.2$ Гц); **153ae** 2.85 (м, $J = 6.9$ Гц) и другие). Обозначение м означает, что мультиплет не разобран на первый порядок, и указание констант при нем внутренне противоречиво: либо сигнал следует описать конкретной мультиплетностью, либо константы не приводить.
25. В работе встречаются опечатки. Например, вычислено (**27lt**), выислено (**115ac**), выичлено (**116a**), найденго (**27'aa**), найднено (**38s**).
26. Номера **87n**, **87p** и **120ai** использованы дважды для разных соединений, что при ссылках на них создает прямую неоднозначность.

Приведенные замечания носят в основном редакционный характер и касаются оформления аналитических данных, они не затрагивают существа полученных результатов и не снижают научной и практической значимости выполненного исследования.

Считаю, что диссертационная работа Аксенова Дмитрия Александровича является законченным научным исследованием, в котором решена крупная научная проблема, имеющая важное значение для органической и медицинской химии. Работа отвечает требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Аксенов Дмитрий Александрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Я, нижеподписавшийся, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук,

Заведующий лаборатории № 103 Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН)

Чусов Денис Александрович

12.08.2026

Контактные данные:

Телефон: +74991359291

Адрес электронной почты: chusov@ineos.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 1.4.3. «Органическая химия»

Адрес места работы:

119991, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова, 28.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук»

Тел: +74991359291; e-mail: chusov@ineos.ac.ru

Подпись заведующего лабораторией № 103 ФГБУН ИНЭОС РАН Чусова Д.А. заверяю,

Ученый секретарь ИНЭОС РАН,

Кандидат химических наук, Гулакова Е. Н.

