

ОТЗЫВ

официального оппонента Грачева Михаила Константиновича
о диссертационной работе **Барашкина Александра Анатольевича**
«Разработка синтетических подходов к хиральным диспироиндолинонам»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Актуальность работы. Хорошо известно, что индолиноновые группировки являются структурными фрагментами многих органических соединений и проявляют разнообразную биологическую активность в первую очередь благодаря особому строению индолиноновых систем (наличие сопряженной циклической системы гетероатомов). Понятно, что создание на их основе соответствующих спиро- и диспиропроизводных, а введение в их структуру дополнительных фармакологически важных фрагментов, приведет к увеличению потенциальных возможностей этих соединений благодаря, как справедливо пишет соискатель, «прочному связыванию с биологическими мишенями». С другой стороны, известно, что при наличии асимметрических атомов в молекуле биологически активного соединения, большую биологическую активность проявляет один из стереоизомеров. Вообще, синтез индивидуальных органических стереоизомеров в органической химии является принципиально трудной задачей, решаемой в каждом конкретном случае индивидуально, обычно или с использованием хроматографии на хиральных носителях, или путем синтеза диастереомерных производных с последующим разделением, или реже – с использованием хиральных катализаторов. Но в любом случае требуется какой-либо хиральный «индуктор». В настоящей работе для этого применяется другая методология, основанная на получении диспироиндолинонов на основе 2-тиогидантоинов в виде индивидуальных энантиомеров, что позволяет исключить трудности, связанные с вышеупомянутыми способами получения и разделения энантиомеров. Поэтому общие задачи, поставленные Барашкиным А.А., –

разработка методики синтеза изатинов с хиральными 1-арилэтильными заместителями при атоме азота и синтез диспироиндолинонов на их основе; разработка методов синтеза 5-арилиден-2-тиогидантоинов и 5-арилиденгидантоинов с 1-арилэтильными заместителями при атоме азота N(3) и изучение влияния хирального заместителя на диастереоселективность реакций 1.3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к полученным производным, являются **актуальными** и имеющими важное **практическое значение**.

Общая структура работы. Диссертационная работа построена по классической схеме и состоит из шести частей: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 152 листах машинописного текста, содержит 110 схем, 18 рисунков и 14 таблицы. Список цитируемой литературы включает 122 наименования. В целом, для экспериментальных работ, выполненных по органической химии, такую структуру диссертации можно считать оптимальной.

Литературный обзор (Глава 2) достаточно объемный (более 40 стр.) и содержит все необходимые данные, относящиеся к данному исследованию. Он логично начинается с описания биологического значения диспироиндолинонов и методов их получения. Конечно, с учетом задач диссертации, на мой взгляд, самой интересной представляется глава литературного обзора 2.3., посвященная методам разделения диспироиндолинонов на индивидуальные стереоизомеры. Именно в этой главе хорошо проанализированы трудности при «классических» методах получения индивидуальных стереоизомеров: методом ВЭЖХ с хиральной подвижной фазой, через разделение их диастереомерных производных и при помощи хирального катализа. Завершают литературный обзор главы, посвященные синтезу диполярофилов ряда тиогидантоинов, гидантоинов, а также синтезу N-замещенных роданинов. Хочется особо подчеркнуть, что соискателю удалось хорошо разобраться в довольно разноплановых работах и представить их в выгодном для себя свете. В целом

литературный обзор дает правильное представление об успехах и проблемах в этой области, включает более чем достаточное количество литературных ссылок (около 100), причем, главным образом, 5 – 10-и летней давности (!), удачно иллюстрирован и, главное, подготавливает читателя к последующему обсуждению собственных экспериментальных результатов.

Центральная часть работы – Обсуждение результатов (Глава 3) – логично начинается с четкой формулировки и создания общего плана предстоящего экспериментального исследования, где как раз подчеркивается, что основной целью работы является поиск методов получения энантиомерных чистых диспироиндолинонов с использованием исходных соединений, модифицированных хиральным заместителем. Поэтому, в главе 3.1. описано введение хирального заместителя к атому азота исходного изатина путем алкилирования азота и по методу Штолле и, главное, показана принципиальная возможность получения диастереомерных диспироиндолинонов в реакциях 1-(1-арилэтил)замещенных изатинов, 5-арилдентиогидантоинов и саркозина. В случае реализации другого подхода (назван подход II) – введение хирального заместителя к атому N(3) исходного имидазолон, оказалось, что наличие заместителей в бензольном кольце хиральной группы практически не влияет на диастереоселективность реакции. Здесь вполне можно согласиться со схемой 19 (стр. 70) автора, где предложены два пути образования диастереоселективных диспироиндолинонов **89** – **95**. Важно, что этот подход, заключающийся во введении хирального заместителя к атому азота пятичленного цикла диполярфила, может быть распространен и на различные классы других подобных соединений. Синтетическая часть работы Барабашкина А.А. завершается изучением диастереоселективности реакции арилдентиогидантоинов с азометилилидами, производными пролина. Интересно, что ожидаемую конденсацию 2-тиогидантоина **140**, содержащего хиральный заместитель при атоме азота N(1), не удалось провести с альдегидом, зато удалось провести при использовании для генерации азометинилада аминокислоты пролин (глава 3.3.). И это с успехом привело к получению

труднодоступных спиропроизводных **141 – 146**, имеющих дополнительный стереоцентр в составе гексагидро-1H-пирролизиновой бициклической системы. При этом можно согласиться с выводом автора о том, что реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием пролина в значительной степени контролируется стерическими факторами. В заключительной главе 3.5 приведены данные по исследованию цитотоксичности ряда рацемических и некоторых индивидуальных энантиомеров по отношению к здоровым клеткам человека HEK293T и по отношению к клеточной линии рака MCF7. Как и можно было предположить, обнаружена различная цитотоксичность рацемических и энантиомерно чистых диспироимидазолон-пирролидин-индолинонов, что и предполагалось в начале диссертационного исследования.

В экспериментальной части диссертации (Глава 4) приведены все необходимые данные для синтеза целевых соединений, так что при желании они могут быть надежно воспроизведены. Представленные синтезы полученных в работе хиральных диспироиндолинонов являются весьма сложными, многоступенчатыми и потребовали известного экспериментального мастерства соискателя. Особо хочется отметить большое количество впервые описанных, достаточно сложных по строению соединений (около 140!).

В целом работа выполнена на самом высоком экспериментальном уровне с привлечением современных инструментальных методов исследования, например, различных вариантов спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, а строения многих хиральных соединений однозначно доказаны данными рентгеноструктурного анализа. Выводы логично вытекают из представленных результатов работы, а приведенные публикации (индексируемые в базе данных Web of Science, Scopus и РИНЦ) подтверждают уровень полученных результатов. **Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.**

Рецензируемая работа лишена серьезных недостатков. Тем не менее, можно сделать ряд критических замечаний, не носящих принципиального характера. Так, например, из общего интереса, хотелось бы узнать поподробнее о строении (составе) активного центра биологических мишеней для достижения которых предназначены эти хиральные диспироиндолиноны, т.к. автором сказано, что «Введение в структуру дополнительных спиросочленений позволяет получать конформационно жесткие (*м.б. лучше, когда подвижные?*) молекулы, что при правильном подборе экзоциклических заместителей обеспечивает прочное связывание с биологическими мишенями». На стр. 64 диссертации не понятно, что означает, что реакционная масса после обработки трифторуксусной кислотой «содержала лишь исходный диспироиндолинон **26a** в виде трифторацетата (?)». И, далее, вряд ли имело смысл неудачный эксперимент с удалением 1-(4-метоксифенил)этильного заместителя с изатинового атома азота диспироиндолинона ацидолизом трифторуксусной кислотой выделять в отдельную главу 3.4.2., как и приводить схему 12 на стр. 63. Хотя сам по себе этот факт экспериментально важный.

Имеются несущественные неточности и лишние данные в экспериментальной части работы. Так, в ряде мест, после указания выхода соединения в процентах, зачем-то дополнительно указывается «от теоретического»; не очень понятно, в какой конкретно ТСХ системе контролировали «протекание реакции» (на стр. 94 и др.); во многих местах желательно загрузки указывать *в граммах и в ммольях*, а не просто «1 экв.», тем более, что далее указано конкретное количество растворителя в мл (стр. 93, 94 и др.).

Есть несущественные опечатки в тексте диссертации (на стр. 9, 14, 89, 91) и в автореферате (стр. 3, 22). Приведенные замечания носят рекомендательный характер и нисколько не умаляют очевидных достоинств работы.

Работа Барашкина А.А. представляет интерес для исследований в различных областях органической, биоорганической, фармакологической

химии, тонком органическом синтезе и ряде других междисциплинарных направлениях. **Все исследования выполнены лично автором или при его непосредственном участии.** Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия, а также критериям, определенным в пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель **Барашкин Александр Анатольевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.**

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии, Института биологии и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет»

Грачев Михаил Константинович

«7» ноября 2022г.

У Грачева М.К. специальность по кандидатской диссертации: 02.00.03 – органическая химия, по докторской диссертации: 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

119991, г.Москва, Малая Пироговская ул., д.1, стр.1, ГСП-1,

тел: +7(499)245-03-10

e-mail: mkgrachev@yandex.ru