

**Заключение диссертационного совета МГУ.014.1
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

Решение диссертационного совета от 26.10.2022 г. №70.

О присуждении Филатову Вадиму Евгеньевичу, гражданину России, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Спиро- и диспиро-индолинон-*b*-лактамы: синтез и исследование биологической активности» по специальности 1.4.3. «Органическая химия» принята к защите диссертационным советом 21.09.2022, протокол №65а.

Соискатель Филатов Вадим Евгеньевич 1994 года рождения в 2018 году окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «Фундаментальная и прикладная химия». В 2018–2022 гг. обучался в очной аспирантуре химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», которую закончил в 2022 году.

Соискатель в настоящее время работает в должности инженера 2-й категории на кафедре органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Диссертация выполнена на кафедре органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель: д.х.н, доцент Белоглазкина Елена Кимовна, работающая в должности профессора кафедры органической химии Химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

1. Ферштат Леонид Леонидович, доктор химических наук, заведующий лабораторией азотсодержащих соединений (№19) ФГБУ науки "Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук".
2. Аверина Елена Борисовна, доктор химических наук, работающая в должности профессора кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».
3. Куликова Лариса Николаевна, кандидат химических наук, работающая в должности доцента кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов".

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 11 работ, из них 4 статьи, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ. Вклад соискателя в эти работы, опубликованные в соавторстве, является определяющим:

1. Filatov V.E., Kukushkin M.E., Kuznetsova J.V., Skvortsov D.A., Tafenko V.A., Zyk N.V., Majouga A.G., Beloglazkina E.K. Synthesis of 1,3-diaryl-spiro[azetidone-2,3'-indoline]-2',4'-diones via the Staudinger reaction: cis- or trans- diastereoselectivity with

different addition modes // RSC Advances, 2020, vol. 10, № 24, p. 14122–14133.

doi:10.1039/d0ra02374d (IF = 4.036 WOS).

2. Filatov V.E., Kuznetsova J.V., Petrovskaya L.M., Yuzabchuk D.A., Tafeenko V.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. cis-Diastereoselective synthesis of spirooxindolo- β -lactams by Staudinger cycloaddition with TsCl as activating co-reagent // ACS Omega, 2021, vol. 6, № 35, p. 22740–22751. doi:10.1021/acsomega.1c03063 (IF = 4.132 WOS).

3. Filatov V.E., Yuzabchuk D.A., Tafeenko V.A., Grishin Y.K., Roznyatovsky V.A., Lukianov D.A., Fedotova Y.A., Sukonnikov M.A., Skvortsov D.A., Zyk N.V., Beloglazkin E.K. Dispirooxindole- β -Lactams: synthesis via Staudinger ketene-imine cycloaddition and biological evaluation // Int. J. Mol. Sci., 2022, vol. 23, № 12, 6666, p. 1-16. doi:10.3390/ijms23126666 (IF = 6.208 WOS).

4. Filatov V.E., Yuzabchuk D.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. A convenient E-diastereoselective synthesis of NH-isatin N'-arylimines via the aza-Wittig reaction. Mendeleev Communications, 2022, vol. 32, P. 634-636. doi:10.1016/j.mencom.2022.09.022 (IF = 1.837 WOS).

На диссертацию и автореферат поступило 2 дополнительных отзыва, все положительные

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью данных ученых в области синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, а также имеющимися у них научными публикациями по теме, родственной теме диссертации и способностью определить научную и практическую значимость исследования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для развития органической химии:

- Проведено молекулярное моделирование структур новых классов спиро- и диспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов, результаты которого демонстрируют перспективность исследования спиро- β -лактамов в качестве низкомолекулярных ингибиторов онкобелка MDM2.
- Предложено три методологии синтеза бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов реакцией кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру: классическая реакция замещенных 3-арилиминоиндолин-2-онов с хлорангидридами фенилуксусных кислот, позволяющая преимущественно получать транс-диастереомеры спиро- β -лактамов, и однореакторные процедуры синтеза из изатиниминов и фенилуксусных кислот с использованием оксалилхлорида или пара-толуолсульфонилхлорида в качестве активирующих агентов с преимущественным образованием цис-диастереомеров продукта.
- Показано, что варьирование температурного режима и полярности растворителя в рамках однореакторной процедуры синтеза спиро- β -лактамов с использованием пара-толуолсульфонилхлорида в качестве активирующего агента позволяет регулировать диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения.
- Исследование *in vitro* цитотоксичности полученных бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов показало, что цис-диастереомеры спиро- β -лактамов проявляют более высокую антипролиферативную активность по сравнению с транс-диастереомерами.
- Впервые получены спирооксиндоло- β -лактамы с двумя спиросочленениями в

цикле азетидин-2-она реакцией кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру активированных производных 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот с изатинимидами, Показано диастереоселективное протекание реакции с образованием исключительно транс-диастереомерных продуктов.

- Исследование *in vitro* цитотоксичности диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3"-пирролидин]-2,2",4'-трионов показало, что введение дополнительного спиросочленения в β -лактамный цикл спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона повышает цитотоксическую активность.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

- Новые классы спироиндолин-2-онов – спиро- и диспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионы обладают потенциалом в качестве низкомолекулярных противоопухолевых агентов – ингибиторов онкобелка MDM2;
- Соединения класса бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов диастереоселективно могут быть получены в реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру 3-арилиминоиндолин-2-онов с производными фенилуксусных кислот с препаративными выходами;
- Изменение температурного режима и полярности растворителя позволяет регулировать диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру;
- Цис-диастереомеры бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов проявляют более высокую цитотоксическую активность по сравнению с транс-диастереомерами;
- Диспирооксиндоло- β -лактамы класса диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3"-пирролидин]-2,2",4'-трионов могут быть получены реакциями замещенных 3-арилиминоиндолин-2-онов с производными N-замещенных 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот с высокой транс-диастереоселективностью;
- Введение второго спиросочленения в β -лактамный цикл спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов повышает их цитотоксическую активность.

На заседании 26.10.2022 года диссертационный совет принял решение присудить Филатову Вадиму Евгеньевичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них доктора(ов) наук по специальности 1.4.3. «Органическая химия» – 7 человек(а), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 16, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председатель совета,
д.х.н., проф., акад. РАН

Белецкая И. П.

Ученый секретарь совета,
к.х.н.

Малошицкая О. А.