

## ОТЗЫВ

официального оппонента Зефириной Ольги Николаевны  
на диссертационную работу **Барашкина Александра Анатольевича**  
*«Разработка синтетических подходов к хиральным диспироиндолинонам»*,  
*представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук*  
по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Представленное исследование посвящено разработке удобных методов синтеза спироиндолинонов в виде индивидуальных стереоизомеров. Интерес к данной тематике обусловлен в первую очередь тем обстоятельством, что структурный тип спироиндолинонов является одним из наиболее перспективных в дизайне ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53-MDM2. Такие ингибиторы – потенциальные противоопухолевые агенты, причем некоторые из них в настоящее время проходят различные стадии клинических испытаний.

Важность темы диссертационного исследования определяется также неизменной необходимостью разработки удобных подходов к синтезу хиральных соединений, особенно актуальной для получения потенциальных физиологически активных веществ, так как биологическая активность оптических изомеров в организме может резко различаться. Разработка новых эффективных методик получения оптических изомеров лекарственного вещества существенно облегчает дальнейшее изучение структура – активность для его аналогов, а также последующие стадии доклинических и клинических испытаний.

Диссертационная работа представлена на 151 странице текста и включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение и список литературы (122 ссылки).

В **Литературном обзоре** автором приведены краткие сведения о структурных типах ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53-MDM2, среди которых присутствуют диспироиндолиноны, отличающиеся высокой ингибиторной активностью. Основная часть литературного обзора посвящена описанию подходов к синтезу диспироиндолинонов, а также описанию методов получения индивидуальных стереоизомеров спироиндолинонов и индолинонов. Кроме того, автором подробно описаны подходы к получению исходных соединений для синтеза диспироиндолинонов по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (арилиденгидантоинов, арилиден-2-тиогидантоинов, арилиденроданинов и некоторых их производных, и N-замещенных изатинов). Несомненным достоинством литературного обзора является его аналитическая

направленность: автором проведено сравнение препаративного удобства методик, достигнутых соотношений стереоизомеров, доступности реагентов и хиральных носителей. Актуальность литературного обзора и его связь с практической частью работы не вызывают сомнений, обзор дает полноценное представление о месте данной работы среди близких по тематике исследований.

В главе **Обсуждение результатов** автором последовательно представлена разработка стратегии синтеза диспироиндолинонов на основе 2-тиогидантоинов в виде индивидуальных энантиомеров. Из пяти предложенных вариантов обстоятельно изучены два подхода, реализация которых в свою очередь потребовала разработки и оптимизации синтеза ранее не описанных изатинов с хиральными 1-арил-этильными заместителями при атоме азота, и ранее не описанных 2-тиогидантоинов с 1-арилэтильными заместителями. В ходе этих исследований автором предложены удобные способы получения целевых исходных соединений в синтезе диспироиндолинонов, а также показано, что энантиомерно чистые диспироиндолиноны могут быть получены с помощью 1,3-диполярного циклоприсоединения генерируемого *in situ* азометинилида к 5-арилден-2-тиогидантоинам с хиральными 1-арилэтильными заместителями при атоме N(3), с последующим разделением диастереомеров и удалением указанного заместителя в условиях ацидолиза. С помощью аналогичных реакций получены 2''-тиоксодиспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дионы с хиральными (*R*)-1-фенилэтильным и (*R*)-1-(2,4-диметоксифенил)этильным заместителями при атоме N(1), а также диспироиндолиноны с фрагментом гексагидро-1*H*-пирролизина. Важно подчеркнуть, что автором не только определены условия стереоселективного проведения реакций, но проведена оптимизация многих описываемых синтетических методик.

Следует особенно отметить большой объем проведенной синтетической работы и ее трудоемкость, связанную не только с необходимостью подбора условий протекания реакций с приемлемыми выходами, разделения смесей продуктов, но и определения строения структурно сложных и не тривиальных соединений. Реализация очень большого числа синтетических схем является несомненным достоинством работы и свидетельствует о сложившихся профессиональных навыках соискателя как химика-синтетика.

Ценность работе придает и небольшой заключительный раздел обсуждения результатов, в котором автором представлены данные первичного изучения цитотоксического действия рацематов и энантиомерно чистых диспироиндолинонов.

В **Экспериментальной части** работы диссертантом приведены методики получения соединений, их спектральные и физико-химические характеристики. Все полученные вещества охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа; для

некоторых соединений получены данные рентгеноструктурного анализа; на основании которых проведено полное отнесение сигналов в соответствующих спектрах ЯМР. Экспериментальная часть подтверждает обоснованность и достоверность положений и заключений, приведенных в работе.

Проведенные исследования и полученные соискателем результаты обладают безусловной новизной и **теоретической значимостью**, которая состоит в разработке удобных методов синтеза спироиндолинонов в виде индивидуальных стереоизомеров и получении большой серии не описанных ранее в литературе диспироиндолинонов на основе тиогидантоинов, гидантоинов и роданинов. Предложенные соискателем оптимизированные методики имеют не только теоретическую, но и **практическую значимость** для целей стереоселективного органического синтеза, в том числе потенциальных противоопухолевых агентов.

К работе имеются некоторые небольшие **замечания**.

1) В первой главе литературного обзора было бы желательно привести какие-то литературные данные, демонстрирующие важную роль конфигурации группировок в структурах ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53-MDM2. Структуру нутлина-3 также логично было бы дать в этой главе на схеме 1, а не на схеме 20.

2) В главе 2.3. литературного обзора указано, что на примере нутлина-3 *«было подтверждено, что противоопухолевая активность оптических изомеров спиропроизводных различна и целевым для синтеза является лишь один изомер»*, при этом дается ссылка на чисто синтетическую работу [33], в которой такая информация отсутствует. Далее автор справедливо замечает, что *«побочный изомер может воздействовать на другие функции клетки, приводя к нежелательным эффектам»*, но при этом дается ссылка на работу [34], посвященную изучению антиангиогенной активности талидомида. Несмотря на то, что талидомид являет собой яркий пример токсического действия оптического изомера, указанная ссылка не совсем уместна.

3) В некоторых схемах главы Обсуждение результатов (см., например, схемы 17, 50 и др.) при изображении механизмов реакций либо не точно указано расположение стрелок, либо отсутствуют дополнительные стрелки.

4) При описании полученных соотношений структура – цитотоксичность было бы уместно (учитывая цель работы) дать более подробный сравнительный анализ цитотоксичности рацематов и энантимерно чистых диспироиндолинонов.

5) Желательно было бы добавить в экспериментальную часть хотя бы краткое описание конкретной методики проведения МТТ теста.

б) В работе встречаются опечатки (например, в брутто-формуле соединения 112), неудачные выражения (например, «экспорт из ядра», «источник диполя» и др.), обозначение рисунков словом «схема», а также не очень удачное форматирование некоторых фрагментов текста.

Важно подчеркнуть, что высказанные замечания не снижают общего благоприятного впечатления от представленной работы и не ставят под сомнение хорошее качество проведенного исследования.

В целом, я считаю, что диссертационная работа А.А. Барашкина отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3 – «Органическая химия» (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертация оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, а соискатель Барашкин Александр Анатольевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Профессор кафедры медицинской химии и тонкого  
органического синтеза химического факультета  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет  
имени М.В.Ломоносова», д.х.н., доцент \_\_\_\_\_ **Зефирова Ольга Николаевна**

Адрес места работы: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3  
Тел.: +7-495-939-12-43; e-mail: olgaz@med.chem.msu.ru

\_\_\_\_\_ ноября 2022 г.

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация: 02.00.16 «Медицинская химия».