

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

Решение диссертационного совета от 07.12.2022 г. №73.

О присуждении Барашкину Александру Анатольевичу, гражданину России, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Разработка синтетических подходов к хиральным диспироиндолинонам» по специальности 1.4.3. «Органическая химия» принята к защите диссертационным советом 02.11.2022, протокол №71.

Соискатель Барашкин Александр Анатольевич 02.11.1995 года рождения в 2018 году окончил Химический факультет Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» с отличием, в 2018-2022 гг. обучался в очной аспирантуре Химического факультета Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», которую окончил в 2022 году

Соискатель работает в должности инженера кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» и должности химика в ООО «Дженгуро».

Диссертация выполнена в лаборатории Биологически активных органических соединений на кафедре органической химии Химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель: Белоглазкина Елена Кимовна, доктор химических наук, доцент, работает в должности профессора на кафедре органической химии Химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

1. Газиева Галина Анатольевна, доктор химических наук, ФГБУН Институт Органической Химии имени Н.Д. Зелинского РАН, лаборатория азотсодержащих соединений, ведущий научный сотрудник
  2. Грачев Михаил Константинович, доктор химических наук, профессор, Институт биологии и химии, ФГБОУ ВО Московский Педагогический Государственный Университет, кафедра органической химии, профессор, заведующий кафедрой
  3. Зефирова Ольга Николаевна, доктор химических наук, доцент, ФГБОУ ВО Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, должность – профессор
- дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 9 работ, из них 3 статьи, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ. Вклад соискателя в эти работы, опубликованные в соавторстве, является значительным

1. A.A. Barashkin, V.S. Polyakov, N.L. Shikut, A.D. Putilova, A.R. Gorovoy, A.D. Degtiarev, V.A. Tafeenko, B.N. Tarasevich, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina. Diastereoselective cycloaddition of isatin azomethine ylides to 5-arylidene-2-thiohydantoins bearing 3-positioned chiral substituent. *Mendeleev Communications*, 32(2):6641, 2022 (IF 1.786, Web of Science).
2. А.А. Барашкин, В.С. Поляков, Н.Л. Шикуть, А.Д. Путилова, Н.В. Зык, Е.К. Белоглазкина. (R)- И (S)-1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-амины и их использование для синтеза хиральных тиомочевин и тиогидантоинов. *Журнал Органической Химии*, 58(9):1012, 2022 (IF 0.903, Web of Science).
3. A. Beloglazkina, A. Barashkin, V. Polyakov, G. Kotovsky, N. Karpov, S. Mefedova, B. Zagribelny, Y. Ivanenkov, M. Kalinina, D. Skvortsov, V. Tafeenko, N. Zyk, A. Majouga, and E. Beloglazkina. Synthesis and biological evaluation of novel dispiro compounds based on 5-arylidenehydantoins and isatins as inhibitors of p53–mdm2 protein–protein interaction. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 56(6):5613, 2020 (IF 1.277, Web of Science).

На диссертацию и автореферат поступило 2 дополнительных отзывов, оба положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью данных учёных в области органического синтеза, в частности синтеза спиро- и диспироиндолинонов, синтеза биологически активных соединений, а также имеющимися у них научными публикациями по темам, родственным теме диссертации, и способностью определить научную и практическую значимость исследования. Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований содержится решение задач, имеющих значение для органической химии:

1. Показана возможность диастереоселективного получения диспироиндолинонов в реакциях 1-(1-арилэтил)замещённых изатиннов, 5-арилдентиогидантоинов и саркозина.
2. Установлены закономерности изменения диастереоселективности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-арилиден-2-тиогидантоинам в зависимости от структуры хиральных 1-арилалкильных заместителей при атоме N(3) тиаоимидазолонного цикла. Максимальное соотношение диастереомеров, составившее 5:1, получено в реакциях с использованием в качестве диполярофила N(3)-[1-(1,2-дифенил)этил]-2-тиогидантоина.
3. Разработана препаративная методика получения энантиомерно чистых диспироиндолинонов реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых из изатиннов и саркозина, к хиральным N(3)-(1-арилэтил)-замещённым тиогидантоинам с последующим разделением получающихся диастереомеров и удалением вспомогательной хиральной группировки реакцией ацидолиза.
4. Предложена методика получения 5-арилиденроданинов с хиральными (R)-1-фенилэтильным и (R)-1-(2,4-диметоксифенил)этильным заместителями при атоме N(1) и 2''-тиоксодиспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-диононов на их основе.
5. Впервые показана возможность диастереоселективного получения производных диспироиндолинонов, содержащих структурный фрагмент гексагидро-1H-пирролизина, реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых из изатина и пролина, к производным 5-арилиден-2-тиогидантоинов.
6. Показана различная цитотоксичность рацемических и энантиомерно чистых диспиро-имидазолон-пирролидин-индолинонов по отношению к клеточным линиям рака молочной железы MCF7 и эмбриональных почек человека HEK293T.

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:

1. Изатины с хиральными заместителем при атоме азота можно получить реакциями алкилирования изатина алкилгалогенидами или по реакции Штолле. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием (1-арилэтил)замещённых диспироиндолинонов, 5-арилидентиогидантоинов и саркозина протекают диастереоселективно.
2. 5-Арилиден-2-тиогидантоины с хиральными 1-арилэтильными заместителями при атоме N(3) могут быть получены двухстадийным синтезом исходя из соответствующих 1-арилэтиламиннов, этилового эфира изотиоцианоксусной кислоты и замещённых бензальдегидов.
3. Диастереомерный избыток в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-арилидензамещённым тиогидантоинам возрастает при увеличении объёма хиральной группировки при атоме N(3) исходного арилидентиогидантоина.
4. Энантиомерно чистые диспироиндолиноны получают реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилида, генерируемого *in situ* из изатина и саркозина, к 5-арилиден-2-тиогидантоинам с хиральными 1-арилэтильными заместителями при атоме N(3), с последующим разделением диастереомеров и удалением вспомогательной 1-арилэтильной группировки в условиях ацидолиза.
5. 2''-Токсодиспиро[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) получают по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 5-арилиденроданинов с хиральными заместителями при атоме N(1) с азометинилидами, генерируемыми из саркозина и изатина.
6. Диспироиндолиноны, содержащие фрагмент гексагидро-1H-пирролизина, могут быть диастереоселективно получены реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых из изатина и пролина, к 5-арилиден-2-тиоимидазолонам.

На заседании 07.12.2022 года диссертационный совет принял решение присудить Барашкину Александру Анатольевичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них доктора(ов) наук по специальности 1.4.3. «Органическая химия» – 9 человек(а), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 14, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 1.

Зам. председателя совета МГУ.014.1,  
д.х.н., проф.

Ненайденко В. Г.

Ученый секретарь совета МГУ.014.1,  
к.х.н.

Малошицкая О. А.