

ОТЗЫВ

официального оппонента Газиевой Галины Анатольевны
на диссертационную работу Барашкина Александра Анатольевича на тему
«РАЗРАБОТКА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ХИРАЛЬНЫМ
ДИСПИРОИНДОЛИНОНАМ»
по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Синтез новых органических соединений, содержащих фармакофорные гетероциклические фрагменты, является важным шагом на пути создания новых лекарственных средств. Комбинация двух или нескольких таких фрагментов перспективна с точки зрения обнаружения новых видов активности или улучшения фармакологического профиля существующей. Азотсодержащие гетероциклы, такие как индолиноны, гидантоины, тиогидантоины и тиазолидиноны, обладают широким спектром биологической активности, включая антипролиферативную, антибактериальную, антидиабетическую и др., поэтому при их сочетании в одной молекуле можно ожидать образования новых биологически активных структур.

Для получения лекарственных субстанций особое значение приобретает чистота полученных соединений, в том числе энантиомерная чистота, так как биологическая активность разных энантиомеров может существенно отличаться. В то время как один энантиомер обладает полезными фармакологическими свойствами, другой может не проявлять активности или оказывать нежелательное, вплоть до токсического, действие на организм человека. В связи с этим диссертационная работа Барашкина А.А., посвященная синтезу, разделению на стереоизомеры и исследованию антипролиферативной активности диспиросочлененных производных индолинона, содержащих в составе фрагменты имидазолидинона или тиазолидинона, несомненно является **актуальной и практически значимой**.

Работа построена традиционно и состоит из пяти разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 151 странице текста и включает 18 рисунков, 14 таблиц и список цитируемой литературы из 122 наименований.

В **литературном обзоре** рассмотрены механизм антипролиферативного действия спироиндолинонов через активацию супрессора опухолей – белка p53,

методы синтеза спироиндолинонов, а также исходных диполярфилов – арилметиленпроизводных тиогидантоинов, гидантоинов, роданинов – и изатинов. Особое внимание уделено методам разделения индолинонов на индивидуальные стереоизомеры. На основании обзора литературы сделан обоснованный вывод о том, что наиболее эффективным способом синтеза диспироиндолинонов со спиросочлененным гетероциклическим фрагментом является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения, а для энантимерно чистых индолинонов наиболее перспективно получение и разделение их диастереомерных производных. В связи с этим **цель работы** заключалась в исследовании возможности получения энантимерно чистых диспироиндолинонов реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к арилидензамещенным гидантоинам, тиогидантоинам и роданинам путем последовательных: (1) введения в молекулу одного из реагентов вспомогательного 1-арилэтильного фрагмента с асимметрическим центром известной конфигурации; (2) реакции циклоприсоединения с получением смеси диастереомерных производных; (3) разделения диастереомеров и удаления вспомогательной хиральной группы.

Александр Анатольевич проделал большую работу, в результате которой разработаны два синтетических подхода к получению хиральных диспироиндолинонов. Первый подход заключался во введении хирального заместителя к атому азота изатина. В рамках реализации этого подхода получены изатины с хиральным 1-арилэтильным заместителем у атома азота алкилированием N-незамещенных изатинов и по методу Штолле. Полученные изатины успешно использованы для получения диспироиндолинонов с дополнительным хиральным центром в виде смеси двух диастереомеров, которые разделяли кристаллизацией. Однако на данном этапе исследования не удалось провести удаление дополнительного хирального заместителя из молекулы диспироиндолинона. Поэтому основные усилия были направлены на реализацию второго подхода, включающего введение хирального заместителя к атому азота N(3) исходного имидазолидинона или тиазолидинона, синтез диспироиндолинона, разделение диастереомеров и удаление заместителя из имидазолидинового фрагмента. Показано, что наличие асимметрических 1-арилалкильных заместителей при атоме азота N(3) 5-арилметилен-2-тиогидантоинов приводит к диастереоселективному протеканию реакций их 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинилидами, генерируемыми из

изатина и саркозина. Установлено также, что для эффективного удаления вспомогательного асимметрического заместителя методом ацидолиза необходимо присутствие донорных алкокси-заместителей в арильном фрагменте 1-арилэтильной группы. Эффективность данного подхода была продемонстрирована как на рацемических, так и на энантимерно чистых N(3)-замещенных 5-арилметилендиантигидантоинах и роданинах. В результате было синтезировано более 20 энантимерно чистых диполярфилов ряда тиогидантоина и роданина, на основе которых получено более 50 различных энантимерно чистых производных диспироиндолинона.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Впервые предложена методология получения диспироиндолинонов на основе тиогидантоинов в виде индивидуальных энантимеров; разработаны методики введения 1-арилэтильной группы в молекулы гидантоинов, тиогидантоинов и роданинов, и ее последующего удаления реакцией ацидолиза; разработан метод получения изатинов с хиральными 1-арилэтильными заместителями при атоме азота, которые были успешно использованы для получения диспироиндолинонов; получены ранее неизвестные диспиро-индолинон-пирролидин-тиогидантоины, содержащие гексагидро-1*H*-индолизиновый фрагмент.

Научная и практическая значимость работы определяется тем, что 1) разработан общий метод синтеза диспироиндолинонов на основе арилметилен-тиогидантоинов, гидантоинов и роданинов с 1-арилалкильными заместителями при атоме азота имидазолонного цикла, показано влияние 1-арилалкильного заместителя на диастереоселективность реакций указанных арилметиленовых производных с азометинидами; 2) впервые предложено использовать 1-(2,4-диметоксифенил)этильный заместитель при атоме азота имидазолонного цикла исходных диполярфилов в качестве удаляемой хиральной группы при разделении продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов на индивидуальные энантимеры; 3) получена представительная серия ранее не описанных диспироиндолинонов на основе тиогидантоинов, гидантоинов и роданинов, проведены исследования цитотоксичности полученных соединений; 4) проведено соотнесение абсолютной конфигурации исходных 1-арилэтиламинов с относительной конфигурацией получаемых на их основе диспиро-имидазолон-пирролидин-индолинонов.

Достоверность полученных в работе результатов определяется использованием для идентификации новых соединений комплекса физико-химических методов анализа: одномерной и двумерной ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Работа прошла апробацию на российских и международных конференциях. Наиболее важные результаты исследований опубликованы в рецензируемых российских и зарубежных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus и РИНЦ. Таким образом, полученные результаты являются достоверными, а выдвинутые на их основе научные положения и выводы обоснованными.

По материалам диссертационной работы опубликовано 9 печатных работ: 3 статьи в российских и международных научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов диссертационных работ, и 6 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что цель работы, сформулированная в постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей задачи выполнены. Представленные в работе научные положения, выводы и заключения являются обоснованными. Автореферат и публикации отражают основное содержание диссертации.

По работе имеется ряд вопросов и замечаний, в основном технического характера, которые не снижают общее положительное впечатление от исследования:

1) В работе никак не обсуждаются условия реакции циклоприсоединения. На схемах указан растворитель этанол и кипячение или нагревание, на схемах 14, 18, 25 – только растворитель. В то же время на стр. 66 отмечено, что циклоприсоединение с 5-бензилиден-2-тиогидантоинами **83** и **84** в стандартных условиях реакции не происходит. Были ли попытки варьирования условий реакции циклоприсоединения?

2) На схеме 34 литобзора (стр. 30) и на схеме 11 в обсуждении результатов (стр. 60) приведены абсолютно одинаковые структурные формулы для двух разных диастереомеров производных этилендиамина и диспироиндолинона соответственно.

3) В комментарии к схеме 50 литобзора (стр. 38) обсуждаются закономерности образования (*Z*)-5-бензилиден-2-иминотиазолидинона или (*E*)-5-бензилиден-2-тиогидантоина в реакции эфиров арилацетиленкарбоновых кислот и *N,N*-диметилмочевин в присутствии трибутилфосфина. Однако на схеме оба соединения представляют собой *E*-изомеры.

4) На стр. 83 в тексте и в таблице 11 сначала постулируется, что арилметиленроданины **132-134** были получены с приемлемыми выходами методом *vi* (*AcONa*, *AcOH*_{лед}, *mw*, 140°, 2 ч, схема 35). В то же время далее в тексте отмечается, что роданин **128**, исходный для соединения **134**, в этих условиях в реакцию не вступает и требует использования пиперидина в качестве основания.

5) Относительная конфигурация хиральных центров пирролидинового цикла соединений **141-146** на рис. 15, 16 (стр.87, 88), обозначена как *1R,2R,3R*, тогда как на схеме 38 и в тексте на стр. 88 она обозначена как *1R,2R,3S*.

6) Цитотоксическая активность на клетках определена для рацематов и (-)-энантиомеров диспироиндолинонов. Желательно было бы привести также данные активности (+)-энантиомеров, которые были получены.

7) Энантиомерно чистые арилметиленимидазолидиноны и тиазолидиноны, а также диспироиндолиноны следовало бы охарактеризовать углами вращения $[\alpha]_D^{20}$.

8) В работе имеются досадные опечатки и неточности. Например, в положениях, выносимых на защиту (стр. 6), реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием (1-арилэтил)замещенных диспироиндолинонов и т.д. должны быть реакциями с участием изатинов; встречаются также такие выражения как «выделяющий осадок», «водная фаза экстрагировали этилацетатом» (стр.94) и др.

Высказанные замечания не затрагивают основные выводы работы и не ставят под сомнение ее общую положительную оценку.

Заключение по диссертационной работе в целом. В целом диссертационная работа представляет собой завершенное научное исследование на актуальную тему синтеза новых хиральных гетероциклических соединений с потенциальным противоопухолевым действием. По актуальности поставленных задач, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности выводов, объему выполненных исследований диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным

университетом имени М.В. Ломоносова. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки) и критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Она оформлена согласно положениям № 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,
ведущий научный сотрудник
лаборатории азотсодержащих соединений
ФГБУН Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

Газиева Галина Анатольевна

«21» ноября 2022 г.

Специальность, по которой официальным
оппонентом защищена диссертация 02.00.03 – «органическая химия»

Тел. 8 499 1358817

E-mail: gaz@ioc.ac.ru

Адрес официального места работы:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Подпись д.х.н. Газиевой Г.А. удостоверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН

Старший научный сотрудник,

кандидат х

Коршевец Ирина Константиновна