

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук

Филькиной Марии Евгеньевны

на тему: *«Циклоприсоединение нитрилиминов к диполярофилам ряда гидантоинов и тиогидантоинов»*

по специальностям 1.4.3. Органическая химия

1.4.8. Химия элементоорганических соединений

Реакции циклоприсоединения в целом и реакции [3+2]-дипольного циклоприсоединения в частности, относятся к наиболее универсальным методам построения самых различных карбо- и гетероциклических систем, от малых и наиболее простых до сложных полициклов с многочисленными хиральными центрами. Данные превращения использовались в синтезе десятков тысяч соединений, многие из которых обладают высокой биологической активностью и находят широкое практическое применение. Необходимо отметить, что зачастую реакции циклоприсоединения являются не только наиболее простым, но и единственно возможным методом синтеза конкретных органических структур. Наиболее универсальными и важными особенностями большинства этих процессов являются: 1. Одностадийность сборки цикла. 2. Высокая стереоселективность процесса, что особенно важно в синтезе соединений, обладающих асимметрическими центрами. 3. Высокая региоселективность присоединения при наличии в молекулах реагирующих субстратов электронодонорных или электроноакцепторных заместителей.

Диссертационная работа Филькиной М.Е. как раз и посвящена изучению реакций [3+2]-дипольного циклоприсоединения нитрилиминов к диполярофилам ряда гидантоинов и тиогидантоинов. Следует отметить, что нитрилимины давно и очень широко используются в качестве активных 1,3-диполей в различных процессах сборки пятичленных гетероциклов, однако до сих пор в литературе имелись лишь единичные примеры реакций этих диполей с гидантоинами и тиогидантоинами. Не проводилось также систематического комплексного

изучения стерео- и региоселективности этих превращений, зависимости региоселективности и выходов реакций от природы заместителей в ароматическом фрагменте диполя, а также квантово-механических обоснований результатов подобных экспериментов.

В качестве диполярфилов диссертант использует 6-7 различных структурных модификаций гидантоинов, тиогидантоинов и селеногидантоинов, что в сочетании с вариацией заместителей в бензольных кольцах диполей приводит к огромному массиву конечных циклоаддуктов. Первоначально Филькина М.Е. по известным методикам синтезирует широкий набор замещенных гидразоноилхлоридов, являющихся предшественниками нитрилиминов. Хотя в настоящее время известно несколько методов генерации этих нестойких соединений, самым удобным и распространенным является именно обработка гидразоноилхлоридов третичными аминами.

Первой структурной группой изучаемых диполярфилов явились гидантоины с незамещенным михаэлевским центром экзометиленовой акцепторной $\text{CH}_2=\text{C}$ - связи и N-H фрагментом в цикле. Было показано, что в этом случае [3+2]-циклоприсоединение протекает региоселективно с образованием спиропиразолинимидазолидин-2,4-дионов, так, что терминальный атом азота нитрилиминного фрагмента оказывается соединен со спиранным атомом углерода гетероцикла. Иными словами, если рассматривать реакцию как полярный цвиттерионный процесс, михаэлевский электрофильный центр диполярфила атакует наиболее нуклеофильный центр диполя, каковым оказывается углерод нитрилимина, ранее связанный с атомом галогена. Обращает на себя внимание, что все образующиеся аддукты имеют структуру циклических аминокеталей, которые могли бы легко претерпевать расщепление с образованием ароматического фрагмента пиразола, однако за исключением всего нескольких случаев проявляют удивительную термическую устойчивость и не разлагаются даже при температурах плавления до $150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Диссертант тщательно оптимизирует условия циклоприсоединения и выявляет зависимость выходов реакций от природы

заместителей в ароматических циклах нитрилиминов. Далее Филькина М.Е. проводит изоэнтальные квантово-механические расчеты НСМО, ВЗМО и других параметров реагирующих молекул, чтобы оценить соответствие экспериментальных результатов с расчётными методами.

На следующем этапе исследования были изучены реакции циклоприсоединения нитрилиминов к тиогидантоинам. Интерес к данным превращениям обусловлен как возможностью получения новых спирановых гетероциклов, так и тем, что C=S-связь по своей природе очень сильно отличается от C=O-группы, и реакционные способности этих функций зачастую варьируются в широких пределах. Первые эксперименты в этом направлении оказались безуспешными- образование целевых продуктов вовсе не происходило или выходы были очень низки. Однако диссертант нашла, что изменение порядка смешения реагентов (к смеси гидразоноилхлорида и третичного амина добавляется тиогидантоин) позволяет подавить процессы полимеризации и выделить циклоаддукты с препаративными выходами. Было установлено, что в отличие от кислородсодержащих субстратов, в данном случае циклоприсоединение нитрилимина протекает по C=S-связи, так, что атом серы диполярнофила связывается с углеродом диполя, ранее соединенным с атомом хлора. При этом экзоциклическая C=C-связь мигрирует и превращается в эндоциклическую C=N-связь. Таким образом, ключевой центральный атом углерода этих структур оказывается связанным одинарными связями с тремя атомами азота и одним атомом серы, и сами соединения могут рассматриваться, как необычно устойчивые смешанные ацетали ортоугольной кислоты, выдерживающие хроматографию на силикагеле!

Далее при изучении циклоприсоединения тиогидантоинов был получен весьма необычный результат: оказалось, что при замещении N-H протона в тиогидантоиновом цикле на бензильный заместитель, направление циклоприсоединения кардинально меняется и протекает не по C=S-связи, а по экзометиленовой михаэлевской C=C-связи. В двух случаях, при использовании

большого избытка триэтиламина наблюдалось также образование продуктов двойного присоединения нитрилимона по обоим кратным связям. Далее было найдено, что в некоторых редких случаях, когда нитрилимин содержит нитрогруппу в пара-положении бензольного кольца, циклоприсоединения может первоначально протекать и по C=S-связи. Как и в предыдущих случаях, диссертант проводит квантово-механические расчеты для теоретического обоснования полученных результатов.

Далее было принято решение в качестве совершенно новых субстратов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения исследовать селеногидантоины. По-видимому, выбор обусловлен не только большим интересом к селенсодержащим гетероциклам как физиологически активным соединениям, но и очень малоизученной природой связи C=Se, особенно в реакциях циклоприсоединения. Однако до сих пор селеногидантоины не были известны, и Филькина М.Е. впервые разработала препаративный метод синтеза этих соединений, который заключается во взаимодействии бензилсерина с изоселеноцианатом, а также изоселеноцианатами, замещенными в пара-положении бензольного кольца. После замыкания гетероцикла происходит спонтанное отщепление воды с образованием экзометиленовой C=C-связи. Условия проведения циклизации и выделения целевых продуктов были тщательно оптимизированы. Далее диссертант перешла к изучению реакций [3+2]-циклоприсоединения селеногидантоинов. Было установлено, что в большинстве случаев процесс протекает сразу по трем направлениям- присоединение по связи C=Se, по экзоциклической C=C, по обоим связям сразу. При наличии нитрогруппы в пара-положении фенилгидразинного фрагмента нитрилимона присоединение становится весьма хемоселективным- с выходом 80% образуется аддукт присоединения по связи C=Se и только 7% аддукта двойного присоединения. Реакционные смеси были разделены хроматографически, селеносодержащие спиранные гетероциклы представляют собой устойчивые кристаллические вещества.

В последующей серии экспериментов в качестве диполярфила был использован 1-бензил-5-метиленгидантоин, в котором в отличие от ранее изученных субстратов, для циклоприсоединения доступна исключительно экзоциклическая двойная связь C=C. Кроме того, в отличие от ранее исследованного 5-метиленгидантоина, данный субстрат содержит бензильный заместитель при атоме азота, что позволяет оценить его влияние на реакционную способность гидантоиновых производных.

В целом присоединение протекает в тех же условиях, что и с гидантоинами с N-H фрагментом, причем, как и в предыдущих случаях выявляется зависимость выходов реакции от донорно-акцепторных свойств нитрилина: электроакцепторные заместители (CF₃, NO₂) замедляют циклоприсоединение, тогда как заместители, обладающие положительным мезомерным эффектом, ускоряют его. Таким образом, в большинстве изученных случаев нитрилины проявляют себя как донорные системы, а диполярфилы- как акцепторные. Проведенные квантово-механические расчеты в общем подтверждают этот вывод.

Далее в диссертации обсуждается реакционная способность нитрилинов в реакциях с 5-арилиденхалькогенгидантоинами, содержащими в положении 5 гидантоинового цикла тризамещенную экзоциклическую связь C=C. Обычно увеличение степени замещенности двойной связи C=C, как правило, приводит к снижению её активности в любых реакциях циклоприсоединения, если только процесс протекает не с обращенными электронными потребностями компонентов. Как и ожидалось, введение арильного заместителя к терминальному атому C=C-связи привело к полному ингибированию циклоприсоединения по этой связи, и процесс протекал исключительно по связи C=S. Было также показано, что полученные циклоаддукты в условиях избытка диполя все же способны образовывать бис-аддукты.

В дальнейшем диссертант изучила еще несколько групп диполярфилов весьма сложных по своему строению и содержащих полизамещенные кратные

связи, реагирующие с диполями, например, 5-индолинилиден-2-тиогидантоины и изучила основные закономерности циклоприсоединения.

Таким образом, все вышесказанное позволяет утверждать, что диссертационная работа М.Е. Филькиной представляет собой комплексное научное исследование, выполненное на очень высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Разработаны методы синтеза многих новых соединений гидантоинового ряда с кратными связями C=C, C=S, C=Se, получены также гидразоноилхлориды как предшественники нитрилиминов с широким диапазоном варьируемых заместителей. Тщательно изучены реакции [3+2]-дипольного циклоприсоединения этих субстратов, получены новые спирановые гетероциклы, содержащие атомы серы или селена в цикле. Выявлены основные закономерности этих процессов, влияние заместителей и других структурных особенностей на скорость и региоселективность. Полученные новые спирановые гетероциклы (особенно селенсодержащие) представляют большой интерес в качестве потенциально биологически активных соединений в медицине, молекулярной биологии, биохимии, сельском хозяйстве. **Все вышесказанное свидетельствует о высокой степени новизны проделанного исследования.**

Многие соединения, синтезированные в работе, сложны, а некоторые очень сложны по своему строению (например, серии 25-28). Они имеют ключевой («спирановый») атом углерода, вокруг которого располагаются многочисленные полифункциональные заместители, и поскольку процесс циклоприсоединения может протекать по нескольким направлениям, точная идентификация таких структур является нетривиальной и чрезвычайно трудоемкой задачей. Для ее решения автор успешно применяет новейшие методы ЯМР спектроскопии (НМВС, NOESY, TOCSY и др.), масс-спектрометрию высокого разрешения, а также проводит согласование экспериментальных данных с результатами квантово-механических расчетов. Кроме того, многие реакции циклоприсоединения приводят к смесям продуктов, и М.Е. Филькина проявила высокое

экспериментальное мастерство при их хроматографическом разделении. *Все это обеспечивает достоверность полученных в диссертации результатов.*

Литературный обзор читается с большим интересом и исчерпывающе описывает методы генерации нитрилиминов, их электронное строение и многочисленные реакции [3+2]-циклоприсоединения. Вероятно, в будущем, при его расширении можно будет подготовить монографию. Автореферат и имеющиеся научные публикации автора точно отражают содержание диссертации.

Несмотря на общую весьма положительную оценку, к диссертационной работе М.Е. Филькиной имеются некоторые замечания: 1. Прделанное исследование содержит огромный экспериментальный материал, при этом автор почти каждый раздел сопровождает квантово-механическими расчётами в результате чего объём диссертации значительно увеличился. Такой объём расчетных материалов представляется избыточным, особенно с учетом того, что основные орбитальные закономерности подобных реакций рассматривались в литературе и ранее. 2. Автореферат напечатан очень мелким шрифтом, и если при чтении текста это не создает больших затруднений, то при анализе сложных структур и их превращений данное обстоятельство затрудняет восприятие материала. 3. Все изученные превращения диссертант рассматривает как согласованные процессы [3+2]-циклоприсоединения (и проводит квантово-механические расчеты согласно этому посылу), однако в некоторых случаях возникают сомнения, что это так, и особенно это касается тиогидантоинов с фрагментом NH-C=S. В таких структурах кислотность довольно значительна, а нуклеофильность анионного тиолятного центра очень высока. Таким образом, легко представить механизм, по которому тиолятная сера сначала замещает атом хлора в гидразоноилхлориде, после чего анилинный атом азота присоединяется по циклической C=N-связи гидантоина с образованием тех же продуктов, что возникают при согласованном процессе. Постадийный механизм также легко объясняет, почему тиогидантоины с фрагментом NH-C=S присоединяют диполь только по связи C=S (стр. 115), в то время как при замене N-H протона на

бензильный заместитель возникает смесь продуктов. К сожалению, автор не рассматривает такую возможность. 4. При анализе резонансных структур нитрилиминов (например, стр. 107) нигде не приводится гетерокумуленовая структура $\text{Ar-C}^-\text{=N}^+\text{=N-Ar}$, хотя в большинстве случаев именно гетерокумуленовый анионный атом углерода и присоединяется по михаэлевскому центру C=C-связи в гидантоине. 5. В диссертации имеются редкие опечатки и ошибки в схемах. Например, в схеме на стр. 133 и в соответствующей ей схеме в автореферате перепутаны заместители в исходном нитрилимине и продукте циклоприсоединения, что первоначально вызвало у оппонента ошибочное впечатление, что поменялась полярность процесса. 6. В некоторых очень интересных циклоаддуктах в экспериментальной части отсутствуют температуры плавления, особенно это касается селенсодержащих гетероциклов.

Однако очевидно, что приведённые замечания не меняют общей положительной оценки чрезвычайно трудоемкого фундаментального исследования, выполненного М.Е. Филькиной. Особо отметим, что по объёму экспериментальных результатов, их квантово-механической трактовке и решению задач идентификации полученных соединений, данная работа значительно превышает уровень и объём стандартных кандидатских диссертаций. Полученные результаты представляют большой теоретический и практический интерес как в области гетероциклических соединений, так и химии элементоорганических соединений и вносят существенный вклад в изучение реакций циклоприсоединения и могут быть практически использованы органиками в различных областях органического синтеза. Сложный характер выполненных исследований и объяснение наблюдаемых явлений демонстрируют высокий квалификационный уровень диссертанта.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.8. Химия элементоорганических

соединений, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Таким образом, соискатель Филькина Мария Евгеньевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.8. Химия элементоорганических соединений.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник Лаборатории тонкого органического синтеза №109
Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт
элементоорганических соединений

им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН),

доктор химических наук, специальность:

02.00.03 – «Органическая химия»

КОЛДОБСКИЙ Андрей Борисович

6 марта 2026 г.

Адрес организации:

119334, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28, стр. 1

Телефон: 8 (499) 135-93-14; E-mail: andikineos@rambler.ru

**Собственноручную подпись КОЛДОБСКОГО Андрея Борисовича
удостоверяю.**

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт
элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии
наук, кандидат химических наук

Е. Н. Гулакова

6 марта 2026 г.