

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

Интерес к спироциклическим соединениям вызван их разнообразной биологической активностью, определяемой жесткой конформацией молекул и, соответственно, фиксированным пространственным расположением заместителей — как в природных примерах такого типа, так и в синтетических аналогах. Одним из наиболее эффективных методов синтеза данных структур являются реакции циклоприсоединения. Производные 2-сера и 2-селенимидазолидин-4-онов представляют собой перспективный класс диполярофилов, имеющих в составе экзоциклические кратные связи C=C, C=S и C=Se. Актуальной является задача исследования реакционной способности нитрилиминов как 1,3-диполей в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с функционализированными производными гидантоинов.

Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнения, что подтверждается тремя публикациями диссертационного материала в высокорейтинговых изданиях по органической химии. Результаты исследований были представлены и докладывались на многочисленных Всероссийских и международных конференциях.

Структура работы. Работа состоит из введения, литературного обзора, пяти глав обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Работа изложена на 295 листах машинописного текста. Список цитируемой литературы включает 314 наименований.

Литературный обзор представлен на 89 страницах. В нем приведены сведения о строении нитрилиминов, методах их генерации и реакционной

способности. Проведен обзор 269 литературных источников. Информация по данной тематике практически исчерпывающая и даже избыточная. Тем не менее 84 источника от 2020 года по настоящее время. Данный литературный обзор может стать самостоятельной обзорной публикацией. Основным выводом обзора является то, что в мультифункциональных диполярофилах хемоселективность реакции циклоприсоединения нитрилиминов возможно настраивать путем изменения электронных свойств реагирующих молекул. В литературе подчеркивается общий ряд относительной реакционной способности диполярнофильных центров, в котором тиокарбонильная связь $C=S$, как правило, является наиболее предпочтительной.

Обсуждение результатов изложено на 63 страницах. Основными задачами диссертационного исследования были: (1) исследование реакционной способности нитрилиминов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с производными гидантоинов, содержащими экзоциклические кратные связи $C=C$, $C=S$ и $C=Se$; (2) установление влияния электронной природы и положения заместителей в структуре нитрилиминов на хемо- и региоселективность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к диполярофилам ряда 5-метилен-2-тиоксоимидазолидин-4-онов, содержащим ди-, три- и тетразамещенные связи $C=C$; (3) разработка синтетических подходов к получению ранее не описанных полиспиросочлененных соединений с гидантоиновыми и тиогидантоиновыми фрагментами путем последовательных реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и азометинилидов.

В ходе выполнения работы было осуществлено: (1) Получение предшественников нитрилиминов; (2) Проведены Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-метилен-2-халькогенгидантоинов; (3) Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-арилиден-2-халькогенгидантоинов; (4) Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к производным 5-индолинилиден-2-халькогенгидантоинов; (5) Осуществлен синтез

триспиропроизводных тиогидантоинов с использованием двух последовательных реакций циклоприсоединения разных типов 1,3-диполей.

Особо следует отметить, что для объяснения регио- и хемоселективности реакций циклоприсоединения применялись квантово-химические расчеты в рамках теории функционала плотности (DFT), а для определения строения полученных соединений широко применялась 2D ЯМР спектроскопия.

Значительный объем диссертационного исследования составляет **экспериментальная часть**. Она изложена на 91 странице. В ней подробно описаны методики синтеза, используемая приборная база, а также подробные характеристики всех синтезированных соединений. Суммарно различными методами разработаны подходы к синтезу 16 различных серий би-, три- и полициклических гетероциклов. Всего получено и выделено 137 новых соединений. В работе использованы современные аналитические методы определения структур веществ: ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия, ВЭЖХ/МС эксперименты с использованием масс-спектрометра высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, ИК-спектрометрия. Строение полученных соединений в некоторых случаях устанавливали с привлечением 2D ЯМР спектроскопии (^1H – ^{13}C HSQC, HMBC, NOESY, TOCSY).

Выводы работы базируются на экспериментальных данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

По представленному на защиту диссертационному исследованию есть ряд замечаний:

1. Авторы утверждают, что при синтезе спиропиразолинимидазолидин-2,4-дионов **4** наличие электроноакцепторных заместителей в фрагменте нитрилимина снижало выход целевых продуктов. Это действительно работает для соединений **4l** (35%, заместитель – 3-нитрогруппа) и **4m** (32%, 4-CN), однако для соединения **4n** (4-нитро) выход составил 80%. Чем это объясняется?

2. Похожая ситуация наблюдается при синтезе спироциклов **17e** (94%), **17h** (76%) и **17i** (48%).
3. Соединения **16** названы 5-арилиден-2-тиогидантоины, что неверно. Радикала арилиден не существует! Верным будет называть их замещенные 5-бензилиден-2-тиогидантоины, либо 5-арилметилен-2-тиогидантоины.
4. В вводной части исследования было сказано, что особый интерес к спироциклическим соединениям вызван их разнообразной биологической активностью, определяемой жесткой конформацией молекул и, соответственно, фиксированным пространственным расположением заместителей — как в природных примерах такого типа, так и в синтетических аналогах. В работе синтезировано более 130 новых структуры, однако ни слова не сказано про биологическую активность данных соединений.
5. В списке литературы ряд ссылок оформлен не по госту, например, ссылки 289 или 291. Ссылка 277 приведена безвыходных данных. В ряде ссылок наблюдаются опечатки (ссылка 288), а в ряде ссылок излишне приведены научные общества, к которым относится журнал.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

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 (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, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 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:

доктор химических наук,

ведущий научный сотрудник

лаборатории углеводов и биоцидов им. академика Н.К. Кочеткова (№21)

ФГБУН «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук»

Верещагин Анатолий Николаевич

«05» марта 2026

(подпись)

Контактные данные:

тел.: +7 (499) 137-13-53, e-mail: vereshchagin@ioc.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47,

Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук

Тел.: + 7 (499) 137-29-44; e-mail: secretary@ioc.ac.ru

Подпись Верещагина А.Н. ЗАВЕРЯЮ

кандидат химических наук

ВРИО Ученого секретаря ФГБУН «Института органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук»

Мелёхина Валерия Григорьевна

05 марта 2026 г.

(подпись)