

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук

Петровой Юлианы Витальевны

на тему: «Синтез спиропроизводных имидазолидина реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по кратным связям $C=N$ и $C=S$ »

по специальности 1.4.3. Органическая химия

Спироциклические соединения характеризуются уникальной трехмерной структурой, которая обеспечивается sp^3 -гибридизованным атомом углерода, общим для двух ортогонально расположенных циклов. Спироциклические фрагменты широко представлены в составе природных соединений, активно используются в дизайне лигандов катализаторов, а также флуоресцентных и фотоактивных материалов. Особенно интересны соединения спиростроения для целей медицинской химии. В данном случае заданная жесткая конформация и трехмерное расположение заместителей различной природы обеспечивает эффективное взаимодействие с белком-мишенью, повышая сродство и селективность связывания, а также способствует улучшению фармакокинетических свойств. Наличие в структуре спироциклических соединений N,O,S-содержащих гетероциклов, которые часто являются ключевыми фрагментами лекарственных препаратов, позволяет ожидать высокой и специфической биологической активности. Существуют различные способы построения спироциклического скаффолда в зависимости от его структурного типа, тем не менее, для получения спироаннелированных гетероциклов наиболее универсальным является метод 1,3-диполярного циклоприсоединения, который позволяет с высокой регио- и стереоселективностью получать необходимые продукты. В связи с этим тематика диссертационной работы Петровой Ю.В., посвященная разработке методов синтеза спироциклических производных имидазолидина

с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по связям углерод-гетероатом, является, безусловно, **актуальной**.

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, включающего 151 наименование. Диссертация изложена на 205 страницах, содержит 101 рисунок и 11 таблиц.

Во *Введении* автор обосновывает актуальность выполненного исследования, указывает его цель и задачи, демонстрирует научную новизну и практическую значимость полученных результатов, их апробацию.

Литературный обзор посвящен реакциям циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов к гетероатомным связям $C=X$. В обзоре рассматриваются основные методы генерации диполей, проблемы регио- и хемоселективности их реакций с диполярофилами. Обсуждается проблема конкуренции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов с разными типами кратных связей (углерод-углерод и углерод-гетероатом), присутствующими в составе одной молекулы. Приводятся примеры избирательного присоединения нитрилимина по тиокарбонильному фрагменту в присутствии других двойных связей ($C=C$, $C=N$ и $C=S$). В основной части обзора анализируются методы синтеза спироциклических соединений на основе реакций циклоприсоединения нитрилоксидов и нитрилиминов к экзоциклической $C=N$ связи в молекуле диполярофилов циклического строения. Материал данного раздела сгруппирован по типу циклического фрагмента, который представлен насыщенными карбоциклами и пиперидином, ненасыщенными карбоциклами, а также ненасыщенными гетероциклами с одним, двумя или тремя гетероатомами. Анализируются используемые условия реакций, регио- и стереохимия образующихся продуктов, а также возможные конкурентные процессы. Материал обзора

тщательно систематизирован и проанализирован, что позволяет сделать автору обоснованный вывод о перспективности использования реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения для получения спироциклических соединений. На основании анализа литературы автор формулирует **цель работы**, которая заключается в разработке синтетических подходов к новым структурным типам спироимидазолонов, имеющим в составе триазолиновые, оксадиазолиновые и тиадиазолиновые циклы с использованием реакций (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по связям C=N, C=S и C=Se диполярофилов на основе имидазолидина и тиазолидина.

Центральная часть диссертационной работы – глава «Обсуждение результатов» изложена в четырех основных частях, в первой из которых описывается синтез гидразоноилхлоридов и гидроксимидазилхлоридов, предшественников соответствующих нитрилиминов и нитрилоксидов. Вторая часть включает разработку методов получения циклических диполярофилов различных структурных типов на основе имидазолидинов и тио-селеназолидинов, содержащих экзоциклические двойные связи углерод-гетероатом. Третья часть обсуждения результатов посвящена изучению реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием нитрилиминов, нитрилоксидов и циклических диполярофилов. В этой части работы наряду с основными синтетическими результатами обсуждаются проблемы регио- и стереохимии продуктов, возможные конкурентные процессы, механизмы реакций. В заключительной части обсуждения результатов приведены данные скрининга цитотоксичности избранных серий полученных в работе спирособъединений.

В ходе выполнения диссертационного исследования Ю.В. Петровой был получен ряд новых важных и интересных результатов, которые определяют **Научную новизну и Практическую значимость работы**. В первую очередь, можно отметить разработку оригинального подхода к синтезу исходных циклических диполярофилов. С учетом известных данных

об изомеризации 2-иминотиазолидинов в соответствующие 2-тиоксоимидазолидины диссертантке удалось найти условия хемоселективного получения 2-тиоксо- и 2-селеноксоимидазолидин-4,5-дионов и альтернативных изомерных 2-иминотиазолидинов и 2-иминоселеназолидинов. Кроме того, автор предложил усовершенствованную однореакторную методику аза-реакции Виттига, которая позволила получить серии 5-арилиминозамещенных производных имидазолидина и тиазолидина.

К наиболее важным достижениям данной работы, безусловно, относятся результаты изучения циклических диполярофилов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Диссертантка впервые систематически изучила диполярофилы на основе имидазолидина, тиазолидина и селеназолидина, содержащие экзоциклические связи $C=N$, $C=S$, $C=Se$, в реакциях с нитрилиминами и нитрилоксидами. В этих исследованиях были получены новые данные о регио-, стерео- и хемоселективности процессов циклизации, а также данные о влиянии заместителей в молекулах диполя и диполярофила на выход продукта. В частности, было обнаружено, что возможность последовательного присоединения нитрилимина к экзоциклическим связям $C=N$ и $C=S$ в реакциях с производными иминотиогидантоина и дииминотиазолидина обеспечивает высокую диастереоселективность образования полициклических структур спиростроения. Реакция дииминотиазолидинов с нитрилиминами заслуживает особого внимания. В этом случае автором была найдена новая необычная скелетная перегруппировка тиазоло[3,2-а]пиримидинового фрагмента в полициклическую структуру, содержащую имидазолиновый цикл. Для этой перегруппировки был предложен механизм, который был убедительно обоснован с использованием квантово-химических расчетов. Следует также отметить, что в большинстве случаев реакции (3+2)-циклоприсоединения изучались с использованием двух альтернативных методик генерации 1,3-диполя, а именно, классического варианта с добавлением по каплям основания и разработанного в лаборатории БАОС

метода диффузионного смешивания, что позволяет выбирать наиболее подходящие условия для получения необходимых спироциклических продуктов. Результаты изучения реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения позволили диссертантке создать общий универсальный метод синтеза новых структурных типов бис- и полигетероциклов спироциклического строения, содержащих в различном сочетании 1,2,4-триазиноловый, имидазолидиновый, тиа-селендиазолиновый, 1,2,4-оксадиазолиновый циклы.

Проведенные исследования имеют очевидную **теоретическую значимость**, поскольку они расширяют рамки метода 1,3-диполярного циклоприсоединения за счет новых данных о реакционной способности диполярофилов – пятичленных гетероциклов с экзоциклическими связями углерод-гетероатом.

Экспериментальная часть содержит описание синтеза соединений, их спектральные и аналитические данные, а также характеристики используемых в работе приборов. Разработанные экспериментальные методики позволяют в большинстве случаев получать целевые соединения в диастереомерно чистом виде с высокими выходами и степенью чистоты. **Достоверность** полученных результатов обеспечена применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, согласованностью с литературными данными, надежным доказательством строения всех соединений с использованием комплекса современных спектральных методов анализа (ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, в том числе, с применением двумерных методик). Брутто-формулы новых соединений подтверждены масс-спектрами высокого разрешения, кроме того, для ряда ключевых соединений выполнен рентгеноструктурный анализ.

Автор выполнил большой объем экспериментальной работы очень высокого уровня. Основное содержание изложенного в работе материала опубликовано в 4 научных статьях в рецензируемых международных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов

диссертационных исследований, индексируемых Web of Science и Scopus, а также в тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Петровой Ю.В. можно заявить, что **цель работы достигнута** и *все запланированные задачи выполнены*. Принципиальных недостатков в работе Петровой Ю.В. нет. Замечания не затрагивают сущность работы, носят характер пожеланий или вопросов, а также касаются оформления работы.

- В литобзоре при перечислении основных методов генерирования нитрилоксидов не упоминается метод дегидратации нитроалканов под действием арилизоцианатов. Также, выходы продуктов реакции в ряде случаев не приводятся на схемах (есть в таблицах), что затрудняет восприятие.

- Не вполне понятна фраза (стр.94) по поводу влияния заместителей на выходы соединений: «Сравнение выходов полученных соединений показало, что при отсутствии в ароматических фрагментах диполя или диполярофила заместителей с сильными электронодонорными или электроноакцепторными свойствами реакция ... приводит к высоким выходам продуктов **19**». Следует прокомментировать.

- Может ли автор пояснить различие в реакционной способности с нитрилимином для бициклических 2-иминотиазолидин-4,5-диона **6f** и его 5-иминопроизводных **10**? Почему для соединения **6f** отсутствует продукт циклоприсоединения?

- В отличие от нитрилиминов реакции нитрилоксидов с 2-иминотиазолидинами **6** протекают без изомеризации тиазолидинового фрагмента. С чем связано отсутствие перегруппировки при использовании нитрилоксидов? Можно ли ожидать аналогичной реакционной способности нитрилоксидов при взаимодействии с дииминотиазолидинами **10**?

- Имеются ли какие-либо обоснования выбора серий соединений **18** и **19** для скрининга цитотоксичности?

- Можно также отметить небольшие погрешности в оформлении работы. В тексте диссертации и автореферате имеется небольшое количество опечаток. При описании спектров ЯМР ^{13}C было бы полезно указывать количество атомов углерода, имеющих одинаковый химсдвиг, тем более, что для некоторых соединений, например, **2e**, **7j**, **18e**, указаны лишние сигналы (очевидно, растворитель) или приводятся повторяющиеся за счет округления величин химсдвиги (например, для соединения **9s**). Также для некоторых соединений в спектрах ЯМР ^1H указаны некорректные мультиплетности сигналов (например, **2f**, **9t**, **18gf,g**). Обозначения цветов некоторых полученных соединений вызывает вопросы (например, бордово-зеленый порошок **7i**).

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 специальности 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а именно направлениям: 1 – Выделение и очистка новых соединений, 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования и 7 – Выявление закономерностей типа «структура – свойство». Диссертация также соответствует 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 Петрова Юлиана Витальевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:
Доктор химических наук,
профессор кафедры медицинской химии и тонкого
органического синтеза химического факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

Аверина Елена Борисовна

14 декабря 2025 года

Контактные данные:
тел.: +7(495)9393969, e-mail: elaver@med.chem.msu.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:
119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3,
МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет
Тел.: +7(495)9393969; e-mail: elaver@med.chem.msu.ru