

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

Представленная диссертационная работа Петровой Юлианы Витальевны посвящена разработке подходов к синтезу новых типов спиро соединений, основой которых является имидазолидинон, сопряженный с различными азотсодержащими гетероциклами. В работе описываются методы построения триазолинового, оксациазолинового, тиадиазолинового и других циклов посредством реакций (3+2)-циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по связям углерод-гетероатом.

Азотсодержащие гетероциклические соединения находят широкое применение в различных областях фармакологии и медицинской химии. Распространенной тенденцией последних лет является использование спиро структур в качестве каркасов или линкеров, обеспечивающих оптимальное взаимное расположение фрагментов соединения для лучшего связывания их с биологическими мишениями. Подобная структурная настройка является зачастую нетривиальной задачей, требующей атомарной точности, при которой заметное влияние на биологические свойства может оказывать модификация структуры вплоть до одного атома внутри спиро сочлененного каркаса. Поэтому важным направлением органической химии на сегодняшний день является развитие синтетических методов, универсальных для создания не одной, но ряда родственных моно- и полиспироциклических структур, которые могут в дальнейшем рассматриваться в качестве билдинг-блоков для введения фармакофорных фрагментов при разработке новых биологически активных соединений.

Несмотря на то, что циклоприсоединение является распространенным методом синтеза спиро соединений, реакции взаимодействия 1,3-диполей с кратными связями углерод-гетероатом, особенно взаимодействие диполярофилов с иногруппами, представленные в диссертации, недостаточно изучены, что определяет **актуальность и научную новизну** диссертационной работы. При выполнении диссертационного исследования Петровой Ю.В. была не только

получена большая серия новых спиро соединений, но и разработаны подходы к синтезу исходных диполярофилов. Среди наиболее значимых результатов стоит отметить следующие:

- впервые осуществлен синтез 5-иминоимидазолидин-4-онов с использованием однореакторного варианта аза-реакции Виттига;
- впервые описаны реакции нитрилиминов и нитрилоксидов с 2-тиоксоимидазолидин-4,5-дионов, 5-иминоимидазолидин-4-онов, 2-иминотиазолидин-4,5-дионов и других гетероциклических диполярофилов, приводящие к новым производным спирогетерциклов.

Диссертационная работа изложенная на 205 стр. имеет классическую структуру и включает введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы из 151 источников.

В обзоре литературы (глава 2) рассмотрены ключевые сведения по исследуемым 1,3-диполям и их реакциям. Обзор логично систематизирован и содержит достаточный объем сведений по существующим на сегодняшний день методам синтеза предшественников 1,3-диполей, диполярофилов и их взаимодействия, а также реакциям (3+2)-цикlopрисоединения. В нем освещены методы генерации нитрилиминов и нитрилоксидов из различных синтетических предшественников. Большое внимание уделяется взаимодействию 1,3-диполей с соединениями, содержащими двойные связи углерод-гетероатом. Отдельной частью этой главы, занимающей 42 стр., является анализ реакций с участием циклических диполярофилов для синтеза спиро соединенных молекул с триазолиновым и оксадиазолиновым фрагментами. В обзоре подробно изложены методологические особенности получения спиро соединений из диполярофилов с экзоциклическими связями углерод-гетероатом. Приведенные примеры дают надлежащее представление об исследуемых в диссертации реакциях, что особенно важно при рассмотрении последних с точки зрения регио- и хемоселективности. В конце раздела обобщены и проанализированы рассматриваемые в обзоре данные и сформулировано заключение, кратко резюмирующее текущее состояние исследований в области 1,3-диполярного цикlopрисоединения нитрилиминов и нитрилоксидов к диполярофилам с экзоциклическими связями углерод-азот, общие тенденции и нерешенные к моменту планирования диссертации проблемы.

В обсуждении результатов на 60 стр. подробно обсуждаются все этапы проделанной экспериментальной работы. Диссертантом проведена большая работа по получению синтетических предшественников целевых спироисочлененных соединений. В частности, описаны методы синтеза предшественников 1,3-диполей и способы их генерации. Представлена разработка хемодивергентного синтеза 2-тиоксо-имиазолидин-4,5-дионов и изомерных им тиазолидинов. В дальнейшем полученные диполярофилы были исследованы в реакциях (3+2)-циклоприсоединения. Кроме того, разработаны подходы для их модификации, с использованием *one-pot* варианта аза-реакции Виттига, в диполярофилы, содержащие несколько реакционных центров, доступных для присоединения диполя.

В экспериментальной части диссертационного исследования представлены сведения об использованных растворителях, оборудовании, условиях проведения физико-химических анализов. Для полученных соединений приведены методики синтеза и необходимые физико-химические и спектральные характеристики. Этот раздел, занимающий 73 стр. характеризуется большим объемом экспериментального материала, а его интерпретация выполнена на высоком профессиональном уровне с использованием современных методов идентификации органических соединений. Отдельно хотелось бы отметить, что автор уделил особое внимание доказательству структур полученных соединений, что в случае спироисочлененных молекул является нетривиальной задачей. Для этого были привлечены методы масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии, а также в тех случаях, где это было необходимо, РСА и данные квантово-химических расчетов. Основными методами доказательства структур соединений являются различные методы ЯМР: ^1H , ^{13}C , методики корреляционной, одноядерной и гетероядерной, спектроскопии (COSY, ROESY, HSQC, HMBC). Автор удачно представил результаты анализа типичных двумерных спектров в виде рисунков, в которых наглядно отражены корреляции, наблюдаемые в спектрах. Таким образом, автору удалось доказать не только строение всех полученных соединений, но и конфигурацию асимметрических центров. Стоит также отметить, что в работе получено с хорошими выходами и охарактеризовано 42 новых спироисочлененный производных (**10a-j**, **17a-h**, **18a-l**, **19a-l**). Все описанные способы их получения включали не более двух стадий, которые проводились с использованием коммерчески доступных реагентов и растворителей, что обуславливает их

эффективность и практичность. Таким образом, совокупность независимых физико-химических методов исследования (спектроскопия ^1H и ^{13}C ЯМР и масс-спектрометрия высокого разрешения) определяют высокую степень **достоверности** результатов, полученных в работе.

Таким образом, на основании анализа текста диссертации и публикаций автора можно заявить, что цель работы, сформулированная во введении, достигнута, а соответствующие ей задачи решены. Автором выполнено большое, комплексное и системное исследование с использованием широкого набора независимых экспериментальных и расчетных методов.

Все вышеперечисленное свидетельствует о том, что **основные положения, выносимые на защиту, и научные выводы обоснованы** и не вызывают сомнений.

Основные результаты диссертации были представлены в 4 статьях в рецензируемых научных изданиях, входящих в «Белый список» РЦНИ и индексируемых в международных библиографических базах (Web of Science, Scopus), а также в 5 тезисах докладов на российских и международных конференциях.

Работа не содержит принципиальных недостатков, однако к ней имеются следующие замечания и вопросы, которые не снижают общее положительное впечатление от исследования:

1. Не ясна логика выбора радикалов при синтезе сложных по строению спиросистем. Некоторые из полученных соединений содержат до 7 фенильных колец с хаотично выбранным набором заместителей. В работе практически полностью отсутствуют попытки поиска взаимосвязи между строением радикалов и реакционной способностью соединений. С другой стороны, отсутствие понимания потенциала практического применения соединений, полученных диссертантом, не позволяет делать выбор радикалов рациональным. Более того, на мой взгляд, представлялось бы целесообразным разработать подходы к синтезу производных, незамещенных по отдельным гетероатомам спироциклических систем.
2. Несколько странным выглядят отдельные фрагменты в разделе «Обсуждение результатов» (например, на стр. 52-55), которые больше похожи на изложение методик синтеза соединений.

3. Также неудачным выглядит используемое на синтетических схемах обозначение заместителей в виде кружков - традиционное представление всех радикалов в структурных формулах (R^1 , R^2 , R^3 ...) облегчило бы восприятие и понимание материала.
4. Для ряда экспериментов получены парадоксальные результаты, которые автор никак не комментирует и не интерпретирует. Так, данные, представленные в таблице 8 свидетельствуют, что замена метильного радикала в структуре азида на атом хлора приводит к резкому росту выхода продукта (с 25% до 70%), добавление 1.2 экв. основания (NEt_3) приводит к снижению выхода **10d** до 52%, а последующее увеличение трифенилфосфина с 1.1 экв. до 1.2 экв. приводит к увеличению выхода продукта на 35%. В синтезе соединений **9h** и **9i** описано использование хроматографического разделения с использованием обратного градиента « Et_2O -петролейный эфир ... (градиент - 80/20 до 65/45)», что выглядит несколько странно.
5. Из описания к Рисунку 3.2. (стр. 53) не понятно, почему для производного **2l** использовался иной метод получения, чем для других ацилгидразоноилхлоридов.
6. Глава 3.4 «Исследование цитотоксичности полученных спиро соединений» (стр. 113) не содержит информации об положительном контроле, который был использован для МТТ-теста. Кроме того, в работе отсутствует информация о индивидуальности и чистоте соединений **18-19**, для которых был проведен скрининг антипролиферативной активности.
7. Общие методики синтеза, описанные в экспериментальной части, зачастую трудны для воспроизведения, так они не содержат указания объема использованных растворителей (например, «.... в безводном ацетонитриле (0.5M)» и т.д.).
8. Для новых спиропроизводных **18** и **19** отсутствуют характеристические константы (температуры плавления, R_f), а также ИК и электронные спектры поглощения.
9. В работе опущен ряд ошибок в структурных формулах или названиях соединений, например, в методиках синтеза производных **1h**, **2h**, названии исходного альдегида в синтезе соединений **3h**.
10. В диссертации имеется ряд опечаток или неудачных фраз, например, «структурным», «на рисунке 3.5 Рисунок 3.5», «перегреппировки», «Рисунок

3.51 Рисунок 3.53», «Реакции нами были изучены и сравнены», «промывании упаренной реакционной смеси водой для избавления...», «область алифатических протонов», «ей позволяли остыть», «увеличенная карбонильная активность», «.... нагревали и кипятили....», «кипятили с возвратом», «дважды переупаривали», «фильтрат выпаривали», «концентрировали на вакууме», «.....объединенные органические вытяжки.....», «....с использованием чистого хлороформа....», «....соединение 2g было получено ... в результате колоночной хроматографии», «в виде желтой твердой неделимой смеси продуктов», «в виде рыжего масла», «магнитный мешальник» и т.п. Общее формальное замечание по тексту диссертации – персонализированная манера изложения (мы, наша и т.п.), которая невольно вызывает вопрос, сколько человек участвовало в диссертационном исследовании? Особым решением автора стало обнуление окончания и изменение рода у существительного «виала», что возможно связано с тенденциями в развитии научного языка в части закрепления заимствованных слов. Изложение обсуждения результатов в безличной форме, стандартность оформления и тщательное вычитывание и правка текста автором и его руководителем сделали бы диссертацию более читабельной, повысили бы научный уровень изложения и придали бы диссертационной работе ранг, соответствующий работе зрелого научного кадра высшей квалификации.

Тем не менее, 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 РАН, директор
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе»

Щекотихин Андрей Егорович

10.12.2025

Контактные данные:

Тел.: 8(499)245-37-57, e-mail: shchekotikhin@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация: 02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1,
Лаборатория химической трансформации антибиотиков,
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт по изысканию новых
антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»

Тел.:

Подпись Щекотихина А. Е. заверяю

Ученый секретарь, к.х.н.

Кисиль Ольга Валерьевна

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых
антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»

Почтовый адрес: 119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, к. 1

Телефон: (499) 245-37-50

Адрес электронной почты: isprav@mail.ru

Сайт организации: <http://gause-inst.ru>