

**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**

Диссертационное исследование Петровой Ю. В. направлено на разработку методов синтеза различных серий конденсированных и спироконденсированных азот-, кислород-, сера- и селеносодержащих гетероциклических соединений на основе регио- и диастереоселективных реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов и нитрилоксидов по кратным связям углерод-гетероатом в функционализированных тиазолидинах и имидазолидинах. Получаемые при этом спиро- и диспиросочлененные системы отличаются большим числом и разнообразием входящих в их состав гетероатомов и фармакофорных элементов, что делает их перспективными объектами не только в комбинаторной химии и химии гетероциклических соединений, но и медицинской химии для изучения их биологических свойств и фармакологической активности. В связи с этим, разработка малостадийных и атомэкономичных подходов к получению спироциклических соединений с практическим потенциалом является актуальной задачей и лежит в русле современных тенденций органической химии.

Диссертационная работа построена традиционным образом и состоит из введения; обзора литературы; обсуждения результатов; экспериментальной части; заключения, в котором представлены выводы; а также списков использованных сокращений и литературных источников. Работа изложена на 205 страницах машинописного текста, список цитируемой литературы включает 151 наименование.

Первая глава диссертация — обзор литературы, логично разделенный на три раздела, полностью соответствующим теме диссертации и проводимым реакциям, а также дополненный общим заключением по современному состоянию исследования в этой области, синтетическим

возможностям и перспективам дальнейшего развития. Автором рассмотрен широкий набор методов генерирования нитрилиминов и нитрилоксидов, включающий как наиболее распространенный путь через дегидрогалогенирование соответствующих гидразоноил- и гидроксимидоилхлоридов, так и более редкие процессы фотолиза и термолиза различных предшественников. Автором приведен сравнительный анализ методов, указаны их достоинства и недостатки, а также возможные синтетические ограничения, что, безусловно, повышает ценность данного раздела как для читателей, так и самого автора. Во втором разделе рассмотрены некоторые теоретические основы 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием нитрилиминов и нитрилоксидов, объясняющие наблюдаемые в реакции регио- и хемоселективность присоединения. Синтетические примеры очень показательны, они демонстрируют относительную реакционную способность кратных связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, находящихся в экзо- или эндоциклическом положении к выбранным диполям, что дает возможность предсказывать поведение собственных диполярофилов в подобных превращениях, а также хемо- и термостабильность получаемых систем. Третий раздел включает наиболее полные сведения о реакциях нитрилиминов и нитрилоксидов с экзоциклическими связями C=N. Эта часть представлена не только в виде раздела литературного обзора в рассматриваемой диссертации, но и в виде свежей публикации в высокорейтинговом журнале.

Обсуждение результатов начинается с небольшого введения, в котором дается краткая информация о предыдущих достижениях научной группы и анонсирован вектор собственных исследований. Представленные в этой главе синтетические схемы, данные по оптимизации отдельных стадий и анализе реакционных масс, методам очистки, а также установлении и доказательства получаемых структур полностью раскрывают колоссальный объем выполненных работ. Выбранный способ представления полученных соединений и расшифровки заместителей нагляден и удобен для восприятия.

В целом, полученные научно-практические результаты и выводы представленной работы можно сформулировать следующим образом:

1) Получен широкий круг исходных диполярофилов — 2-халькогеноксоимидазолидин-4,5-дионов, 2-иминоти(селен)азолидин-4,5-дионов, а также других гетероаннелированных и функционализированных тиазолидинов и имидазолидинов, содержащих экзо- и эндоциклические двойные связи углерод-азот и углерод-халькоген. Показано, что изомерные тиоксоимидазолидины и иминотиазолидины могут быть получены из одних исходных соединений (тио- или селеномочевин и оксалилхлорида) в различных условиях.

2) Синтезированы спироциклические соединения, объединенные в две серии спироаннелированных имидазолидинов и тиазолидинов. Показано, что реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов с 2-халькогеноксимидаэолидинами и нитрилоксидами с 2-иминотиазолидинами протекают с образованием ожидаемых спироциклических продуктов, в то время как перекрестные реакции этих диполей и диполярофилов идут аномально через перегруппировки 2-халькогеноксимидаэолидинов в 2-иминотиазолидины или замену атомов серы или селена на кислород.

3) Циклоприсоединение нитрилиминов и нитрилоксидов по экзоциклической связи  $5\text{-C=N}$  тиазолидинов и имидазолидинов протекает с образованием соответствующих спироциклических соединений. Наличие дополнительной тиоксогруппы может приводить как к формированию дополнительного спироузла в составе диспироциклических соединений, так и сопровождаться заменой атома серы на кислород в составе спироциклических имидазолидиндионов.

4) Использование в реакции с нитрилиминами гетероаннелированных тиазолидинонов, содержащих экзо- и эндоциклические связи  $\text{C=N}$  сопровождается как обычной реакцией диполярного циклоприсоединения (по эндоциклическому  $\text{C=N}$  фрагменту), так и перестройкой тиазолидинового цикла в тиоксоимидазолидиновый в составе продукта формального присоединения нитрилимина по связи  $\text{C=S}$ .

5) Ряд полученных соединений проявил умеренную противоопухолевую активность в МТТ тесте на клеточной линии колоректального рака НСТ116wt. Эти результаты могут служить основой для дальнейших направленных модификаций получаемых соединений с целью усиления противоопухолевых свойств.

Несомненным украшением данной главы является описанная автором методика проведения циклоприсоединения с участием диполей, генерируемых под действием основания — триэтиламина, поступающего в реакционную среду в ходе диффузионного смешивания. Данный способ в ряде случаев приводит к значительному повышению выходов целевых циклоаддуктов и может быть использован для повышения эффективности других методов.

**Достоверность полученных результатов и выводов** обоснована применением комплекса современных физико-химических методов, данные которых представлены в экспериментальной части работы, а также подробно описаны в обсуждении результатов. Приведенные методики получения целевых соединений свидетельствуют о высокой квалификации автора, а их подробное описание позволяют в точности воспроизвести эксперимент. При описании смеси диастереомеров и атропоизомеров приведено отнесение сигналов для каждого изомера.

**Представленные выводы** в заключительной части соответствуют сформулированным цели и задачам диссертационного исследования и полностью отражают научно-практические достижения. Всё это не оставляет сомнений в новизне и достоверности полученных Петровой Ю. В. результатов.

Публикации автора в виде 4 статей в высокорейтинговых журналах и тезисов докладов научных конференций соответствуют содержанию работы и полностью отражают результаты исследований. Содержание автореферата также соответствует основным положениям диссертации и полностью отвечает тематике исследования.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что сформулированные в вводной части работы задачи выполнены, а цели достигнуты.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые частные замечания:

- 1) В литературном обзоре, на мой взгляд, очень мало внимания уделено методу генерирования нитрилимина из гидразоноилгалогенида, хотя по утверждению автора это наиболее привлекательный путь их получения. Отсутствуют конкретные примеры, а также ограничения метода. В то же время фото- или термодекструкции тетразолов, как методу получения нитрилиминов, уделено значительно большее внимание.
- 2) В работе обсуждается возможное равновесие между (E)- и (Z)-диастереомерами для некоторых имидазолидинов **9** с *пара*-нитрофенил-иминогруппой, подтверждаемое, отчасти, приведенным на рисунке 3.20 фрагментом ЯМР  $^1\text{H}$  спектра **9m** с уширенными сигналами ароматического кольца. Такая картина может наблюдаться не только при переходе между (E)- и (Z)-изомерами, поэтому хотелось бы увидеть анализ сигналов атомов углерода в ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре.
- 3) В водной части обсуждения результатов приведены данные о прошлых достижениях Лаборатории БАОС Химического факультета МГУ, однако единственная ссылка [3] относится к работе Хьюзгена.
- 4) На рисунке 2.21 две разные структуры имеют единый номер 26. Для аналогичных структур с различными заместителями принято давать, например, единый номер с разными буквенными индексами.
- 5) По всей работе систематически приведены названия соединений, в которых названия заместителей и основных фрагментов разделены дефисом (имино-имидазолидин-4-оны; 2-селеноксо-имидазолидин-4,5-дионы; 4-гидроксо-оксациазолины и пр.), хотя по правилам номенклатуры требуется слитное написание.
- 6) Встречаются и другие нарушения правил номенклатуры:
  - с. 13 бутадиентетразолов  $\rightarrow$  бутадиенилтетразолов;

- с. 22 тиоалкил- → алкилсульфанил-;
- с. 29 4-гидроксо- → 4-гидрокси-;
- с. 2-халькогениимидаэолидины → 2-халькогеноксоимидаэолидины.

Названия некоторых соединений в экспериментальной части (**1h, 12a**) приведены неверно.

7) В работе имеются незначительное количество опечаток.

- с. 11 «...на наиболее часто на сегодняшний день»;
- с. 18 «...что активность  $2\pi$ -компонент по отношению к нитрилиминам»;
- с. 18 «...Диполярофилы ... часто становятся объектом исследования»;
- с. 20 «...нитрилимины реакции с которыми»;
- с. 54 «...синтетические предшественники»;
- с. 54 «...рисунке 3.5Рисунок 3.5. »;
- с. 54 «...2-халькоген-имидаэолидин-4,5,-дионы»;
- с. 67 Неверный падеж в имени кристаллографа;
- с. 67 «...реакции протекали с образованием спиро соединения **12a-j**»;
- с. 82 «...При проведении попытке»;
- с. 87 «...продукта спироциклизации»;
- с. 113 «...протестированы на цитотоксичность»;

Названия некоторых соединений в экспериментальной части приведены в родительном падеже (**2a, 6c, 9i** и др).

Некоторые ссылки на два источника приведены в виде интервалов [например, 26-27]. Аналогично для буквенных индексов для двух соединений (например, **1i-j, 2k-l, 9h,i, 9n,o**).

8) При описании спектра  $^{13}\text{C}$  ЯМР **17a**, число сигналов не соответствует теоретическому. Вероятно, не обозначены сигналы двух карбонильных групп в области слабых полей.

Все эти замечания несущественны и не влияют на положительное восприятие работы и не снижают значимость и ценность 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:

Кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
лаборатории азотсодержащих соединений  
ФГБУН «Институт органической химии  
им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»

**Измельцев Алексей Николаевич**

12.12.2025

Дата подписания

Контактные данные:

тел.: , e-mail:

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

Адрес места работы:

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

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского

Российской академии наук

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

Подпись с.н.с., к.х.н. Измельцева А.Н. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н. Коршевец Ирина Константиновна

12.12.2025