

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

Представленная диссертационная работа посвящена систематическому изучению реакционной способности нитрилиминов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с производными гидантоина, содержащими двойные связи углерод-углерод, углерод-азот и углерод-халькоген. Актуальность исследования обусловлена востребованностью спиросочлененных гетероциклических систем в качестве жестких 3D-фрагментов для конструирования биологически активных молекул и необходимостью создания в связи с этим селективных атом-экономичных подходов к новым типам полигетероциклических структур, которые могут быть разработаны на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к экзоциклическим двойным связям различной природы.

Диссертационная работа построена традиционным образом и состоит из следующих основных разделов: Введения, Литературного обзора, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключения и Списка литературы (включает 314 ссылок). Материал диссертационной работы изложен на 295 страницах.

Литературный обзор включает 269 ссылок на научные работы, большей частью опубликованные за последние десять лет. В обзоре всесторонне освещены различные аспекты химии нитрилиминов: их строение, методы генерирования и реакционная способность по отношению к различным типам диполярофилов; особое внимание уделено вопросам регио- и хемоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием нитрилиминов. Отдельно рассматривается применение как классических (теория граничных орбиталей), так и более современных

(расчет индексов реакционной способности и других электронных характеристик в рамках теории молекулярной электронной плотности) подходов для изучения регионаправленности реакций циклоприсоединения нитрилиминов. Литературный обзор позволяет составить представление о текущем состоянии исследований в области диссертационной работы; его информативность и связь с практической частью работы несомненны.

В разделе *Обсуждение результатов* изложены и проанализированы собственные исследования диссертанта. Изучение реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к 5-метиленгидантоинам **3,14**, не содержащим реакционных центров, конкурирующих с экзо-метиленовой связью, позволило разработать препаративный метод синтеза ранее неизвестных спиропиразолинимидазолидин-2,4-дионов. Отдельный интерес в этой части исследования представляет изучение возможности использования двух различных расчетных методов для анализа региоселективности реакции и сделанные выводы, что расчет локальных индексов реакционной способности не применим к данному превращению, в отличие от расчета энергетического профиля реакций, объясняющего образование полученных региоизомеров. В результате последующего изучения взаимодействия нитрилиминов с 5-метилен- и 5-бензилен-2-халькогенгидантоинами, содержащими реакционноспособные двойные связи углерод-углерод и углерод-халькоген, были выявлено, что преимущественное направление протекания реакции определяется природой заместителя в нитрилимине: электроноакцепторные заместители способствуют циклоприсоединению по связи углерод-халькоген, а электронодонорные заместители и галогены – по связи углерод-углерод. На основе изученных превращений были разработаны синтетические подходы к новым спироциклическим соединениям, содержащим фрагменты имидазолидинона, спиросочлененные с пиразолином, 1,3,4-тиадиазолином или 1,3,4-селендиазолином. Следует отметить, что представленные в работе реакции протекают с высокой

стереоселективностью, что обуславливает их применимость для современного органического синтеза.

Синтетический потенциал разработанных автором методов 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов к двойным связям различной природы был изящно продемонстрирован в применении к синтезу уникальных триспироциклических соединений, основанному на последовательном введении в реакцию с диполярофилом двух молекул нитрилимина (одинаковых или различных) или азометинилида и нитрилимина. Особое внимание диссертант уделяет доказательству строения полученных спироциклических соединений, что в ряде случаев является отдельной непростой задачей, требующей привлечения метода РСА, двумерных методик ЯМР спектроскопии, синтеза соединений сравнения.

Работа выполнена на высоком профессиональном уровне, интерпретация полученных экспериментальных данных не вызывает сомнений. Отдельно в качестве достоинства следует отметить, что работа представляет собой комплексное исследование, включающее изучение реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилиминов с производными гидантоина с использованием как экспериментальных, так и вычислительных методов.

В *Экспериментальной части* работы описаны методики синтеза соединений; для полученных соединений приведены необходимые физико-химические характеристики, данные ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{19}F , ^{13}C и ^{77}Se , а также масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), подтверждающие их строение и состав. Для ряда ключевых соединений строение однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа. *Экспериментальная часть подтверждает обоснованность и достоверность вынесенных на защиту положений и научных выводов.*

Новизна и теоретическая значимость работы состоят в первом систематическом исследовании реакционной способности нитрилиминов по отношению к диполярофилам ряда гидантоина, содержащим одну или

несколько двойных связей углерод-углерод или углерод-гетероатом, выявлении основных закономерностей этих реакций в зависимости от структуры диполя и диполярфила и оценке применимости различных вычислительных методов для объяснения регио- и хемоселективности реакций циклоприсоединения. Были разработаны препаративные методы синтеза новых спиро- и полиспиросочлененных гетероциклических систем, содержащих фрагменты пиразолина, 1,3,4-тиадиазолинов и имидазолидиндионов, что обуславливает *практическую значимость* диссертационной работы.

К работе имеются следующие *вопросы и замечания*:

1. Следовало бы более подробно обосновать выбор гидразоноилгалогенидов в качестве исходных соединений для генерирования нитрилиминов. В частности, это касается реакции циклоприсоединения нитрилиминов к 5-метилен-2-тиогидантоину **6** (раздел 3.2.2), где наличие основания, необходимого для дегидрогалогенирования гидразоноилхлоридов **2**, приводит к изомеризации исходного соединения **6**.

2. При исследовании региоселективности циклоприсоединения нитрилиминов к гидантоину **3** расчетными методами было бы полезно также оценить применимость классического подхода с использованием формы граничных орбиталей и/или орбитальных коэффициентов. В целом, дополнить каждый раздел оценкой энергий и формы граничных орбиталей (аналогично таблице 3.1 и рис. 3.19) помогло бы сделать нагляднее зависимость реакционной способности нитрилиминов от электронной природы заместителей и типа диполярфила.

3. Не вполне понятно, почему для галоген- и метоксизамещенных иминов ожидалось образование продуктов присоединения по связи C=S типа **9aa**, рис. 3.12 (раздел 3.2.3), если в предыдущем разделе 3.2.2 было показано, что такие нитрилимины не присоединяются по связи C=S тиогидантоина или присоединяются с низким выходом (рис. 3.10).

4. Для метилированного производного **25gb.1**, полученного с целью сравнения спектральных характеристик с продуктом циклоприсоединения **25gb**, не приведены схема синтеза и описание в Экспериментальной части.

5. Есть некоторые недочёты в оформлении Экспериментальной части: имеются неточности в описании спектров ЯМР ^1H (сигналы, соответствующие изопропильной группе соединений **2aa-2ac**; описание сигналов в моно- и дизамещенных ароматических фрагментах как дублетов и триплетов); для нескольких впервые полученных соединений не приведены данные спектроскопии ЯМР ^{13}C (например, **13bc**, **13ca**, **13cc**) или температуры плавления (например, **7a-c**).

6. В работе имеется небольшое количество ошибок в рисунках (гидранозоноилхлорид **47.1**, рис. 2.47; пиразолин **95.1**, рис. 2.95), опечаток и неудачных выражений (например, «чувствительные алкены», с. 37; «с нормальным электронным спросом», с. 60; «финальный 1,3,4-тиадиазолин», с. 117; «выделенный выход», с. 154); нет единообразия в оформлении списка использованной литературы.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования и не влияют на обоснованность и достоверность полученных результатов.

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», «3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и «10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений», и специальности 1.4.8. Химия элементоорганических соединений (по химическим наукам), а именно направлениям: «1. Синтез, выделение и очистка новых соединений», «2.

Разработка новых и модификация существующих методов синтеза элементоорганических соединений» и «3. Исследование механизмов и стереохимии химических реакций». 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 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:

кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник
НИИ органического синтеза
кафедры медицинской химии и тонкого
органического синтеза химического факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»

Седенкова Ксения Николаевна

05 марта 2026 г.

Контактные данные:

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

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1,
МГУ, химический факультет
тел.: +7(495)9393969; e-mail: sedenkova@med.chem.msu.ru