

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и инновациям
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Пермский государственный
национальный исследовательский

университет»

кандидат физико-математических наук

Ирха Владимир Александрович



" 03 " марта 2025 г.

М.П.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Пермский государственный национальный
исследовательский университет», Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации

Диссертация «Синтез *N,S*-гетероциклов на основе реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов» выполнена на кафедре органической химии химического факультета.

В период подготовки диссертации соискатель ученой степени кандидата химических наук Белозёрова Джамиля Наильевна обучалась в очной аспирантуре ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» по направлению 04.06.01 Химические науки (1.4.3. Органическая химия) с 01.09.2019 г. по 31.08.2023 г.

С 2020 г. работает в должности инженера, а с 2022 г. в должности ассистента кафедры неорганической химии, химической технологии и

техносферной безопасности химического факультета ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Диплом и приложение к диплому об окончании аспирантуры выданы в 2023 г. ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2023 г. ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», справка об обучении или периоде обучения по программе научно - педагогических кадров в аспирантуре с результатами сдачи кандидатских экзаменов при прохождении промежуточной аттестации выдана(ы) в 2025 г. ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор, Машевская Ирина Владимировна, декан химического факультета ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

По итогам обсуждения диссертации «Синтез *N,S*-гетероциклов на основе реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов» принято следующее **заключение**:

Диссертационная работа Белозёровой Джамили Наильевны посвящена систематизации и обобщению данных о взаимодействии гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофилами, разработке новых подходов к синтезу *N,S*-содержащих гетероциклов: конденсированных и спиро-конденсированных тиазолов, бензотиазепинов и тиогидантоинов, а также подходов к синтезу ранее неописанных бензотиазолов, бензотиазинов, 5-тиозамещенных 3-гидроксипиррол-2-онов и пиразол-3-карбоновых кислот. Проведена первичная оценка биологической активности синтезированных соединений, подтверждающая целесообразность разработки новых методов синтеза *N,S*-гетероциклических соединений на основе реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофилами.

Личное участие автора в получении результатов заключается в систематизации литературных данных, планировании эксперимента, анализе

полученных результатов. Обсуждаемые в работе результаты получены лично автором или в соавторстве. Диссертант осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций и патентов как результатов проведенных исследований.

Степень обоснованности научных положений и достоверность полученных результатов. Строение и чистота полученных соединений подтверждается современными физико-химическими методами: элементный анализ, ^1H , ^{13}C и ^{19}F ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ. Для контроля и оптимизации условий протекания реакций использовались методы ЯМР-спектроскопии, высокоэффективной жидкостной и тонкослойной хроматографии. Все эксперименты выполнены на сертифицированном оборудовании на базе Пермского государственного национального исследовательского университета.

Научная новизна.

- Впервые систематизированы и обобщены исследования по взаимодействию класса гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофилами. Продемонстрирована возможность использования аннелированных бензоксазиновыми и хиноксалиновыми фрагментами 1*H*-пиррол-2,3-дионов в синтезе пяти-, шести- и семичленных *N,S*-гетероциклических соединений.

- Разработана методика селективного N^1 -алкилирования 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов.

- Предложен способ получения тиadiaзолов на основе реакции пирролохиноксалинтрионов и тиосемикарбазида, а также его N^4 -производных.

- Обнаружена двойственная реакционная способность N^1 -замещенных тиосемикарбазидов, реагирующих как *N,N*- и *N,S*-бинуклеофилы с пирролобензоксазинтрионами с образованием тиогидантоинов и спиро-тиазолов соответственно. Подобраны условия реализации того или иного направления реакции.

- Исследовано нетипичное поведение пирролохиноксалинтрионов в реакции с N^1 -замещенным тиосемикарбазидом, в ходе которой образуются пиразол-3-карбоновые кислоты.

- Изучена реакция пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазами ароматических, гетероароматических альдегидов и кетонов с образованием производных спиро-тиазолов.

- Предложен способ получения бензотиазинов реакцией пирролобензоксазинтрионов с *o*-аминотиофенолом.

- Осуществлен дивергентный синтез бензотиазолов и бензотиазепинов на основе взаимодействия пирролохиноксалинтрионов с *o*-аминотиофенолом.

- Разработан метод синтеза 5-тиозамещенных 3-гидроксипиррол-2-онов на основе взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионон с тиолами, в том числе *N*-ацетил-L-цистеином.

- Проведена первичная оценка биологической активности некоторых синтезированных соединений.

Практическая значимость.

Разработаны новые подходы к синтезу конденсированных и спиро-конденсированных тиазолов, бензотиазепинов и тиогидантоинов. Предложены подходы к синтезу ранее неописанных бензотиазолов, бензотиазинов, а также 5-тиозамещенных 3-гидроксипиррол-2-онов и пиразол-3-карбоновых кислот.

Полученные результаты потенциально могут быть использованы для создания новых лекарственных препаратов и дальнейшего изучения свойств *N,S*-содержащих гетероциклов.

Соответствие содержания диссертации специальности:

Содержание представленной диссертации соответствует Паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно: п. 1 – Выделение и очистка новых соединений; п. 2 – Открытие новых реакций органических соединений и

методов их исследования; п. 3 Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Ценность научных работ: разработаны простые и эффективные методы, позволяющие получать соединения с заданной комбинацией заместителей. Среди полученных продуктов обнаружены соединения, проявляющие противомикробную, противотуберкулезную, противовоспалительную и антиоксидантную активности.

Диссертационная работа соответствует установленным требованиям. Текст диссертации представляет собой самостоятельную научно-квалификационную работу, не содержит заимствованного материала без ссылки на автора. Не содержит результатов научных работ, выполненных в соавторстве, без ссылок на соавторов. Материалы диссертации представлены в работах, опубликованных соискателем. Результаты научных работ выполнены соискателем ученой степени кандидата химических наук лично и (или) в соавторстве.

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ:

1. Switchable synthesis of benzothiazoles, benzothiazines and benzothiazepines through the reaction of hetareno[*e*]pyrrole-2,3-diones with *o*-aminothiophenol / D. N. Belozerova, P. V. Sukhanova, M. V. Dmitriev, I. V. Mashevskaya // ChemistrySelect. – 2024. – V. 9. – №. 11. – P. e202304753.

2. Reaction of hetareno[*e*]pyrrole-2,3-diones with thiols: an approach to two distinct 5-thio-substituted pyrrole-2-one derivatives / D. N. Lukmanova, D. I. Pchelintseva, M. V. Dmitriev et al. // ChemistrySelect. – 2021. – V. 6. – №. 45. – PP. 12623-12627.

3. Antinociceptive and antimicrobial activity of products from reactions of pyrrolobenzoxazinetriones with thiosemicarbazones of aromatic and heteroaromatic

aldehydes / D. N. Lukmanova, S. Y. Balandina, R. R. Makhmudov, I. V. Mashevskaya // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2020. – V. 54. – PP. 236-240.

4. Facile synthesis of regioisomeric *N*-alkyl substituted 3-methylene-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-ones / E. E. Stepanova, D. N. Lukmanova, S. O. Kasatkina et al. // ChemistrySelect. – 2019. – V. 4. – №. 43. – PP. 12774-12778.

5. Synthesis of spiro[pyrrole-2,5'-thiazoles] by heterocyclization of pyrrolbenzoxazinetriones with aromatic aldehyde thiosemicarbazones / D. N. Lukmanova, Y. I. Prikhod'ko, M. V. Dmitriev et al. // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2019. – V. 55. – №. 1. – PP. 108-114.

6. Synthesis of spiro[pyrrole-2,5'-thiazoles] by heterocyclization of pyrrolbenzoxazinetriones with salicylaldehyde thiosemicarbazone / D. N. Lukmanova, Y. I. Prikhod'ko, I. V. Mashevskaya, A. N. Maslivets // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – V. 53. – №. 12. – PP. 1903-1904.

7. Взаимодействие гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с *NH,NH*-, *NH,SH*- и *NH,CH*-бинуклеофильными реагентами (Обзор литературы) / Д. Н. Лукманова, П. А. Топанов, Я. И. Приходько, И. В. Машевская // Вестник Пермского университета. Серия: Химия. – 2019. – Т. 9. – №. 2. – С. 136-170.

8. Reactions of 3-aroyl-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxasine-1,2,4-triones with Gewald thiophenes / D. I. Pchelintseva, D. N. Lukmanova, Ya. I. Prikhodko et al. // Bulletin of Perm University. Series Chemistry. – 2019. – V. 9. – №. 4. – PP. 416-421.

Патенты

1. Патент № 2759008 С1 Российская Федерация, МПК С07D 487/20, С07D 207/38, А61К 31/4015. 4-(Ароил)-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны, обладающие противомикробной активностью: № 2021105087: заявл. 25.02.2021; опубл. 08.11.2021 / И. В. Машевская, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина, Д. Н. Лукманова; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение

высшего образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет".

2. Патент № 2759006 С1 Российская Федерация, МПК С07D 487/04, А61Р 31/00. (Z)-5-замещенные-3-(гидрокси(арил)метил)-3а-(фенилтио)-3,3а-дигидропирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5H)-трионы, обладающие противомикробной активностью: № 2021110963: заявл. 16.04.2021: опубл. 08.11.2021 / И. В. Машевская, С. Ю. Баландина, Д. Н. Лукманова; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет".

3. Патент № 2763739 С1 Российская Федерация, МПК С07D 513/10, А61К 31/429, А61Р 31/04. (Z)-9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(((Z)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразоно)-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионы, обладающие противомикробной активностью: № 2021118797: заявл. 28.06.2021: опубл. 30.12.2021 / И. В. Машевская, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина, Д. Н. Лукманова; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет".

4. Патент № 2778090 С1 Российская Федерация, МПК С07D 513/02, А61К 31/407, А61К 31/498, А61Р 29/00 2-Амино-6-гидрокси-7-(3-оксодигидрохиноксалин-2-ил)-7а-фенилпирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7аH)-оны, обладающие противовоспалительной активностью, и способ их получения: № 2021119694 : заявл. 05.07.2021: опубл. 15.08.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, Д. Ю. Апушкин, Т. А. Утушкина, К. Е. Якушина, А. И. Андреев; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет".

5. Патент № 2783241 С1 Российская Федерация, МПК С07D 513/10, А61К 31/438, А61Р 29/00. Применение 2-[(R-бензилиден)гидразоно]-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-ароил-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нона-8-ен-4,7-дионов в качестве средств, обладающих противовоспалительной активностью : № 2022105231: заявл. 28.02.2022: опубл. 10.11.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, Д. Ю. Апушкин, Т. А. Утушкина, К. Е. Якушина, А. И. Андреев; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет".

6. Патент № 2783288 С1 Российская Федерация, МПК С07D 277/62, А61К 31/426, А61К 31/428, А61Р 31/10. 3а-(4-R-фенил)-2-гидрокси-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(3а*H*)-он: № 2022105305: заявл. 28.02.2022: опубл. 11.11.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет".

7. Патент № 2767542 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/402 А61К 31/4025 А61Р 31/06 Противотуберкулезное средство на основе 4-((гет)ароил)-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов: № 2021114816: заявл. 24.05.2021: опубл. 17.03.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, С. Ю. Баландина; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет".

8. Патент № 2783263 С1 Российская Федерация, МПК С07D 513/10 А61К 31/547 А61Р 31/04 А61Р 31/10 4'-Гидрокси-1'-(2-гидроксифенил)-3'-(4-R-бензоил)спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'*H*,4*H*)-дион: № 2022105302: заявл. 28.02.2022: опубл. 10.11.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина; заявитель Федеральное

государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет".

9. Патент № 2827550 С1 Российская Федерация, МПК С07D 487/10 А61К 31/4188 А61Р 31/00 8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-ароил-1-(фениламино)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионы, обладающие противомикробной активностью: № 2024106911: заявл. 17.03.2024: опубл. 30.09.2024 / И. В. Машевская, Д. Н. Белозёрова, С. Ю. Баландина, П. В. Суханова; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет".

Патент № 2830076 С1 Российская Федерация, МПК С07D 513/02 А61К 31/407 А61К 31/498 А61Р 31/04 Противомикробное средство на основе 2-(R¹-амино-6-гидрокси-7-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-7а-арилпирроло[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5(7аН)-онов: № 2024106913: заявл. 17.03.2024: опубл. 12.11.2024 / И. В. Машевская, Д. Н. Белозёрова, С. Ю. Баландина, П. В. Суханова; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет".

Публикации в других изданиях

1. Получение N,S-гетероциклических соединений на основе взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с S-нуклеофилами / Д. Н. Белозёрова, П. В. Суханова, М. В. Дмитриев, И. В. Машевская // VI Всероссийская конференция по органической химии, Москва, 2024, С. 97.

2. Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с N-ацетилцистеином: синтез 5-тиозамещенных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов / Д. Н. Белозёрова, П. В. Суханова, М. В. Дмитриев, И. В. Машевская // Техническая химия. От теории к практике, Пермь, 2024, С. 108.

3. Синтез и биологическая активность продуктов взаимодействия 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов с *o*-аминотиофенолом / П. В. Суханова, Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, И. В. Машевская // Химические науки – 2023, Пермь, **2023**, С. 75.
4. Взаимодействие гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с тиолами: синтез 5-тиозамещенных производных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов, обладающих противомикробными свойствами / Д.Н. Лукманова, М.В. Дмитриев, С.Ю. Баландина, И.В. Машевская // Техническая химия. От теории к практике, Пермь, **2022**, С. 182.
5. Синтез и биологическая активность 5-тиозамещенных производных пиррол-2-она / Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина, И. В. Машевская // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (MOSM 2021), Екатеринбург, **2021**, С. 192.
6. Биологическая активность продуктов взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с нуклеофильными реагентами. Новые данные / Д. Н. Лукманова, П. А. Топанов, Я. И. Приходько, И. В. Машевская // Органическая химия для агропрома и медицины, Пермь, **2020**, С. 74-77.
7. Новые данные в исследовании взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с нуклеофильными реагентами / Д. Н. Лукманова, П. А. Топанов, Я. И. Приходько, И. В. Машевская // Органическая химия для агропрома и медицины, Пермь, **2020**, С. 70-73.
8. Синтез спиро[тиазол-5,2'-пирролов] гетероциклизацией пирролобензоксазинтрионов под действием тиосемикарбазонов изатина / Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, И. В. Машевская, А. Н. Масливец // Современные аспекты химии, Пермь, **2020**, С. 207-210.
9. Синтез спиро[тиазол-5,2'-пирролов] спиро-гетероциклизацией пирролобензоксазинтрионов под действием тиосемикарбазонов ароматических

и гетероароматических альдегидов / Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, И. В. Машевская, А. Н. Масливец // Современные аспекты химии, Пермь, 2019, С. 148.

10. The synthesis of spiro [thiazole-5,2'-pyrrol] spiro-heterocyclization of pyrrolbenzoxazinones under the influence of thiosemicarbazones of aromatic and heteroaromatic aldehydes / D. N. Lukmanova, M. V. Dmitriev, I. V. Mashevskaya, A. N. Maslivets // Advances in synthesis and complexing, Москва, 2019, P. 181.

11. Взаимодействие *N*-фенилпирролохиноксалинтрионов с тиосемикарбазидом и его производным / Д. Н. Лукманова, С. Ю. Баландина, Р. Р. Махмудов, И. В. Машевская // Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (MOSM 2019), Екатеринбург, 2019, С. 207.

12. Синтез спиро [тиазол-5,2'-пирролов] спиро-гетероциклизацией пирролобензоксазинтрионов под действием тиосемикарбазонов арилкарбальдегидов / Д. Н. Лукманова, Я. И. Приходько, И. В. Машевская, Р. Р. Махмудов, А. Н. Масливец // Современные аспекты химии, Пермь, 2018, С. 146-148.

13. Синтез спиро[тиазол-5,2'-пирролов] спиро-гетероциклизацией пирролобензоксазинтрионов под действием тиосемикарбазонов ароматических альдегидов / Д. Н. Лукманова, Я. И. Приходько, И. В. Машевская, А. Н. Масливец // Химия и технология гетероциклических соединений, Уфа, 2017, С. 97-98.

14. Derivatives of hetareno[e]pyrrole-2,3-diones, displaying biological activity / J. I. Prikhodko, D. N. Lukmanova, N. V. Suchkova et al. // Advances in synthesis and complexing, Москва, 2017, P. 194.

15. Analgesic activity of products of reaction between hetareno[e]pyrrole-2,3-diones with 2-aminothiophenole / J. I. Prikhodko, D. N. Lukmanova, P. A.

Торанов et al. // Исследование биологической активности гетероциклов с целью создания инновационных лекарственных препаратов, Пермь, 2017, Р. 6-7.

Диссертация «Синтез *N,S*-гетероциклов на основе реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов» Белозёровой Джамили Наильевны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заключение принято на заседании кафедры органической химии химического факультета ПГНИУ от 13 февраля 2025 года.

Присутствовало на заседании 16 чел., в голосовании приняли участие 16 человек. Результаты голосования: «за» – 16 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Председатель заседания –

зав. каф. орг. химии химического факультета,

доктор химических наук,

профессор

/Масливец Андрей Николаевич/

Секретарь, доцент кафедры

органической химии,

кандидат химических наук

/Третьяков Никита Алексеевич/

