

УТВЕРЖДАЮ:

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Северо-Осетинский
государственный университет имени Коста
Левановича Хетагурова», доктор
экономических наук, профессор



/ Огоев А.У./

« 2 » сентября 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу **Белозёровой Джамили Наильевны** на тему «Синтез *N,S*-гетероциклов на основе реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

Диссертационная работа Белозёровой Джамили Наильевны посвящена разработке методов синтеза *N,S*-содержащих гетероциклических соединений на основе реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с бинуклеофильными реагентами. Следует отметить, что *N,S*-содержащие гетероциклы (тиазолы, тиазины, тиазепины и др.) являются привилегированными структурными фрагментами множества биологически активных соединений, включая антимикробные, противовоспалительные, противоопухолевые и противотуберкулезные препараты. С возникновением проблемы множественной лекарственной устойчивости поиск новых соединений, проявляющих эти виды активности, является одной из приоритетных задач современной медицинской химии. Важнейшим путём решения этой задачи является разработка новых

эффективных и гибких методов синтеза гетероциклических соединений, делающая доступными всё новые типы их производных. В этой связи, представленное систематическое исследование взаимодействия гетарено[е]пиррол-2,3-дионов аннелированных бензоксазиновым или хиноксалиновым фрагментами с *N,S*-бинуклеофилами, послужившее основой методов синтеза ряда пяти-, шести- и семичленных *N,S*-гетероциклов, несомненно, **актуально**.

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, содержит 53 схемы, 14 рисунков, 11 таблиц и традиционно состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Список цитируемой литературы по теме исследования содержит 196 публикаций. В восемнадцатистраничном литературном обзоре впервые систематизированы и обобщены данные исследований по взаимодействию гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофилами, такими как *o*-аминотиофенол, тиокарбогидразид, тиомочевины и тиоамиды, дающие представление об области исследования и позволяющие судить о вкладе в неё автора. Интересно, что впоследствии в диссертационной работе пересмотрена и подтверждена методом РСА структура продуктов реакции пирролобензоксазинтрионов с *o*-аминотиофенолом.

Вторая часть работы посвящена обсуждению результатов собственных исследований. В разделе, посвящённом двух стадийному синтезу исходных гетарено[е]пиррол-2,3-дионов, автором **впервые** изучено *N*-алкилирование ароилзамещённых хиноксалин-2-онов **3**, по результатам которого были получены исходные *N*-замещённые пирролохиноксалинтрионы **4p-s**.

Далее полученные 3-ацил-1*H*-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,4-трионы **2a-n**, 3-ацилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионы **4a-o** и их *N*-алкилпроизводные **4p-s** вводили в реакции с тиосемикарбазидом, его *N*4- и *N*1-производными, тиосемикарбазами ароматических альдегидов и кетонов, *o*-аминотиофенолом, а также *N*-ацетилцистеином и ароматическими тиолами.

Детальное изучение этих процессов между полиэлектрофильными гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионами и *N,S*-бинуклеофилами и определяет **научную новизну** работы, на основании которого были разработаны методы синтеза ряда новых производных 5-7-членных *N,S*-гетероциклов, являющимися приоритетными скаффолдами в медицинской химии. Так, исходя из пирролохиноксалинтрионов, были получены производные тиадиазолов, пиразол-3-карбоновых кислот, бензотиазолов и бензотиазепинов. Пирролобензоксазинтрионы, в свою очередь, послужили субстратами для получения тиогидантоинов, спиро-тиазолов, бензотиазинов. Кроме того, достоинством работы является разработка общего метода синтеза 5-тиозамещенных 3-гидрокси-пиррол-2-онов взаимодействием гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с тиолами, в том числе с *N*-ацетил-L-цистеином.

Сильной стороной работы является и её выраженная **практическая значимость** заключающаяся, помимо новых воспроизводимых методов синтеза *N,S*-гетероциклов, в изучении противомикробной, противотуберкулёзной, антиоксидантной и противовоспалительной активности пятидесяти синтезированных соединений. Здесь результатом стало выявление нескольких соединений-хитов: **12o** с высокой активностью против *Staphylococcus aureus* (МИК = 7.8 мкг/мл) и низкой токсичностью, **12s** активное против *Candida albicans* (>70% ингибирования при 32 мкг/мл), **13i** с противотуберкулёзной активностью МИК = 62.5 мкг/мл против *Micobacterium tuberculosis*, **16l** с микобактерицидной активностью в концентрации 20.0 мкг/мл. Соединение **12g** проявило умеренную антиоксидантную активность, а вещества **6a**, **6f**, **12a**, **13i** противовоспалительный эффект, сравнимый с диклофенаком на ранних стадиях эксперимента. Полученные результаты подтвердили перспективность созданных структурных классов для дальнейших исследований в качестве потенциальных лекарственных субстанций.

В диссертационной работе широко использованы современные физико-химические методы исследования, включая ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и данные

элементного анализа. Структуры девяти ключевых соединений доказаны методом рентгеноструктурного анализа. Таким образом, достоверность полученных автором результатов не вызывает никаких сомнений.

В целом, работа представляет собой законченное исследование высокого уровня, посвящённое синтезу полициклических производных *N,S*-гетероциклов (тиадиазолов, тиазолов, тиогидантоинов, бензотиазепинов и других гетероциклов), вносящее значительный вклад в теоретическую органическую химию и химию гетарено[е]пиррол-2,3-дионов. Текст диссертации изложен строгим научным языком и практически безошибочен, провоцируя тем самым её повторное прочтение. Однако и в этом случае к работе возникают дискуссионные **вопросы**, приведённые ниже.

1. Соединения **4p-s** получали алкилированием енаминонов **3a,b,d** с последующей обработкой оксалилхлоридом. По какой причине не было использовано прямое алкилирование пирролохиноксалинтрионов **4a-j**, позволяющее исключить проблему диалкилирования?

2. Присутствие 10-15% побочного хиноксалин-2-она **3a**, в реакционной массе при взаимодействии пирролохиноксалинтриона **4a** с тиосемикарбазидом следовало указать в уравнении реакции на схеме 32. Механизм образования этого продукта также нуждается в комментарии. В статье, на которую ссылается автор, (ссылка 143) подобные продукты образуются из промежуточного иминокетена, генерация которого требует температуры 170-190 °С, что резко контрастирует с 60 °С применяемыми автором. Другой вопрос в связи с возможным участием иминокетена: наблюдались ли продукты его взаимодействия с тиосемикарбазидом, который более нуклеофилен чем вода, ведущая к продукту **3a**?

3. «Ранее описанная методика получения в соотношении реагентов 1:1 не позволяет добиться полной конверсии соединения **13a** (необходимого обесцвечивания интенсивно окрашенного соединения **2b** не происходит)» (стр. 50, 2 абзац). Конверсии подвергается исходное вещество **2b** а не продукт **13a**.

4. Некорректный термин «...производные изотиоцианата...» на стр. 69. Для трёх веществ, полученных по общей методике получения N⁴-замещенных тиосемикарбазидов **5**, не хватает сравнения их свойств с ранее описанными и соответствующих ссылок.

5. «Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали **апротонным** растворителем.» (стр. 70, 86, 104). Необходимо указывать растворитель.

Работа прошла хорошую **апробацию** на шести отечественных конференциях в Москве, Перми, Екатеринбурге, Уфе где были представлены пятнадцать тезисов и материалов докладов. Все результаты диссертационного исследования опубликованы в шести статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ «*Chemistry Select*», «*Pharmaceutical Chemistry Journal*» и «*Russian Journal of Organic Chemistry*» и в одной статье в журнале из списка РИНЦ: «Вестник Пермского университета. Серия: Химия». Соискатель является соавтором десяти патентов Российской Федерации на изобретения.

Результаты диссертационного исследования могут быть рекомендованы к изучению и использованию исследовательскими коллективами СОГУ им. К. Л. Хетагурова, МГУ им. М. В. Ломоносова, ИОХ им. Н. Д. Зелинского, Института нефтехимии и катализа РАН (г. Уфа), ИрИХ СО РАН (г. Иркутск), ВГУ (г. Воронеж), ЮФУ (г. Ростов-на-Дону) и других ВУЗов Российской Федерации.

В **заключение**, следует отметить, что по актуальности, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов и выводов диссертационное исследование «**Синтез N,S-гетероциклов на основе реакций гетарено[e]пиррол-2,3-дионов**» полностью соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, установленным ВАК РФ в п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), а ее автор, **Джамиля Наильевна Белозёрова**,

безусловно заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Материалы диссертации Д. Н. Белозёровой и отзыв на нее заслушаны, обсуждены и единогласно одобрены на заседании кафедры фундаментальной и медицинской химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» (протокол № 1/25-26 от 2 сентября 2025 г.)

2.09.2025

зав. кафедрой фундаментальной и медицинской химии
ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный
университет им. К.Л. Хетагурова»,
доктор химических наук,
профессор



Абаев Владимир Таймуразович

Адрес: 362025, Республика Северная Осетия – Алания, г. Владикавказ, ул.
Ватутина, 44-46.

Телефон: +7 (8672) 33-33-73.

e-mail: hampazero@mail.ru