

Отзыв официального оппонента
д.х.н. Бургарт Янины Валерьевны
на диссертационную работу Белозёровой Джамили Наильевны «СИНТЕЗ N,S-
ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ ГЕТАРЕНО[e]ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 Органическая химия (химические науки)

Актуальность темы и цель диссертационной работы. Данная работа направлена на развитие эффективных методов построения новых гетероциклических систем как перспективных блоков для дизайна биоактивных агентов и материалов. В качестве объектов для синтеза диссертантом выбраны *N,S*-гетероциклы ряда тиазола, тиазина и тиазепина, их бензо- и гетероаннелированных производных, которые содержатся в различных природных и неприродных продуктах, обладающих разнообразным физиологическим действием и представляющих интерес в качестве органических функциональных материалов, к примеру, флуоресцентных красителей. Об их огромном значении для разработки лекарственных средств свидетельствует применение в медицинской практике препаратов, таких как *алагебриум*, *рилузол*, *прамипексол*, *ксилазин*, *дилтиазем* и др., имеющих этот *N,S*-гетероциклический фрагмент.

Автором в качестве остова для создания новых *N,S*-гетероциклических структур выбраны пирролобензоксазин- и пирролохиноксалинтрионы, объединяющие в себе множество возможностей для взаимодействий с динуклеофильными реагентами. Присутствие в этих гетарено[e]пиррол-2,3-дионах электрофильных фрагментов, имеющих 1,2-, 1,3-, 1,4-дикарбонильную, еноновую и лактам/лактонную природу, создает альтернативные и конкурентные пути построения всех трех типов целевых *N,S*-гетероциклов.

В связи с этим актуальность диссертационной работы Белозёровой Д.Н. бесспорна, так как ее целью являлась разработка методов синтеза *N,S*-содержащих гетероциклических соединений на основе взаимодействия гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с бинуклеофилами. Для достижения заявленной цели автором поставлено четыре задачи, которые определяют круг проводимых исследований.

1. Синтез рядов гетарено[e]пиррол-2,3-дионов, конденсированных стороной [e] с бензоксазин-2-оновыми и хиноксалин-2-оновым фрагментами.
2. Исследование взаимодействия гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с типичными *N,S*-бинуклеофилами, включая тиосемикарбазид и его производные, тиосемикарбазоны альдегидов и кетонов, *o*-аминотиофенол, а также *L*-цистеин.

3. Исследование влияния структуры исходных субстратов на протекание ключевых превращений.
4. Изучение полезных свойств продуктов синтеза.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа Белозёровой Д.Н. состоит из введения, обзора литературных данных (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), включающего четыре раздела, экспериментальной части (глава 3), заключения, выводов, списка цитируемой литературы. Материал изложен на 155 страницах, содержит 53 схемы химических превращений, 11 таблиц и 14 рисунков.

Во введении диссертантом с привлечением литературных ссылок обосновывается выбор темы и объектов исследования. Далее в обзоре литературных данных (глава 1), основанном на анализе оригинальных литературных источников (всего в работе цитируется 196 работ отечественных и зарубежных ученых), показана степень разработанности направления исследования. Для этого рассмотрены известные варианты взаимодействия с *N,S*-динуклеофилами. При обсуждении нуклеофильных превращений оксазино- и бензоксазино[*e*]пиррол-2,3-дионов показаны пути формирования спиросочленённых тиазолинонов и бензоксазиндиононов в результате присоединения *N,S*-динуклеофила по энлактонному фрагменту, происходящему с раскрытием оксацикла, а также образованию тиогидантоинонов за счет альтернативного включения в реакцию *N,N*-центров динуклеофила. Аналогичные превращения пиразино- и хиноксалино[*e*]аннелированных пиррол-2,3-диононов характеризуются формированием *S*-аддуктов и гетероконденсированных бензотиазепинов. Однако с другими динуклеофилами пирролохиноксалинтрионы демонстрируют разнообразие химических трансформаций.

Во второй части литературного обзора автором рассмотрены реакционные возможности *o*-аминотиофенола, тиосемикарбазидов и их производных в синтезе *N,S*-гетероциклов, чем обосновывается выбор использования этих *N,S*-динуклеофильных реагентов для введения в реакции с гетарено[*e*]пиррол-2,3-диононами.

Собственные экспериментальные и теоретические исследования диссертантом представлены в главах 2 и 3. Они начаты с синтеза ацилбензопирролооксазинтриононов и ацилпирролохиноксалинтриононов, в которых варьировались ацильный и гетероаннелированный фрагмент. При этом стоит отметить трудоемкость работы, которую выполнил диссертант, поскольку синтезы исходных субстратов включали получение метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот конденсацией Кляйзена, их циклизацию с *o*-аминофенолами, и последующую обработку полученных бензоксазин-2-ононов и хинолинов оксалилхлоридом. Для формирования *N*-алкилзамещенных 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалинтриононов автором использованы реакции алкилирования. В ходе этих

исследований были получены новые гетарено[*e*]пирролтрионы и их *N*-алкилированные производные.

Далее автором изучены превращения пирролохиноксалинтрионов с незамещенным и *N*⁴-замещенными тиосемикарбазидами, что позволило синтезировать серию пирролотиадиазолов в результате последовательных реакций рециклизации пиррольного цикла и формирования тиадиазольного кольца с участием *N*¹,*S*-центров динуклеофильного реагента. Введение тиосемикарбазидов, в которых реакционная *N*¹*H*₂-группа защищена алкилированием, в аналогичные взаимодействия с пирролохиноксалинтрионами кардинально изменило течение реакционных процессов, что привело к выделению хиноксалинилзамещенных пиразол-3-карбоновых кислот, формирующихся вследствие частичного расщепления тиосемикарбазидного остатка с генерированием фенилгидразина, который циклизуется по 1,3-дикетонному фрагменту пиррольной части молекулы с её дальнейшим раскрытием.

Замена гетерокольца в изучаемом полиэлектрофильном субстрате на бензоксазиновое в реакциях с *N*¹-замещёнными тиосемикарбазидами привела к образованию двух типов пирролов, спиросочленённых с тиазольным и тиогидантоиновым остатками, сгенерированных соответственно за счет вовлечения в превращения *N*³,*S*- и *N*³,*N*⁴-центров бинуклеофила. При этом диссертантом показано, что производные тиазола формируются в мягких условиях, а тиогидантоины являются продуктами их перегруппировки при нагревании. Тиосемикарбазоны арил- и гетерилальдегидов и кетонов реагируют с пирролобензоксалинтрионами, формируя спиротиазолы, но их получение требует повышенных температур.

Использование *o*-аминотиофенола в превращениях с пирролобензоксалинтрионами позволило синтезировать ряд бензотиазинов, имеющих спиросочленённый пиррольный заместитель, в результате вовлечения в реакции энлактонного фрагмента. Реакции пирролохиноксалинтрионов с *o*-аминотиофенолом отличались возможностью синтеза гетероконденсированных бензотиазепинов и бензотиазолов. Путь к получению производных бензотиазепинов за счет присоединения динуклеофила по энкетонному фрагменту пирролохиноксалинтриона с приемлемыми выходами реализуется при нагревании в диоксане, тогда как альтернативный ход реакции с участием 1,4-дикарбонильного фрагмента субстрата и расщеплением пиррольного кольца успешно осуществлен в ДМФА при комнатной температуре.

Показана возможность синтеза перзамещенного 3-гидрокси-пиррол-2-она при взаимодействии пирролобензоксалинтриона с ацил-*N*-цистеином благодаря первоначальной атаке *SH*-группы *N*-ацетилцистеина на атом С^{3а}

пирролобензоксазинтриона с последующим гидролизом лактонного фрагмента, раскрытием бензоксазинового цикла и декарбоксилированием. Эта находка была развита диссертантом при дальнейшем исследовании реакций пирролобензоксазинтрионов с арилтиолами. В отличие от этого реакции пирролохиноксалинтрионов с тиолами имеют одностадийный характер *S*-присоединения.

Третья глава диссертационной работы включает в себя методики синтезов, физико-химические данные синтезированных соединений, а также результаты по изучению их биологической активности.

Экспериментальные результаты, полученные Белозеровой Д.Н., профессионально интерпретированы. **Достоверность результатов** не вызывает сомнений, поскольку она обеспечена использованием современных методов физико-химических исследований, таких как спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ВЭЖХ и РСА.

Научная новизна. Автором впервые при исследовании взаимодействий ацилгетарено[е]пиррол-2,3-дионов с *S*-моно- и *N,S*-бинуклеофилами определены основные маршруты их превращений, зависящие от природы как гетаренового фрагмента субстрата, так и нуклеофильного реагента.

Найдено, что пирролохиноксалинтрионы реагируют по атому C^1 и ароильной группе с тиосемикарбазидом и его N^4 -замещенными аналогами как N^1,S -динуклеофилами, давая пирролотиадиазолы. Для реакций с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами автором обнаружено нетривиальное протекание реакции, приводящее к пиразол-3-карбоновым кислотам, в результате участия в циклизации атома углерода C^2 и ароильной группы с продуктом расщепления тиосемикарбазидного реагента - фенилгидразином.

Интересной авторской находкой является обнаружение различного протекания реакций пирролобензоксазинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами, что в зависимости от условий позволило хемоселективно синтезировать спиропирролотиазолы и спиропирролотиагидантионы. В отличие от этого синтезы с тиосемикарбазидами дают только спиропирролотиазолы, содержащие *бис*-азометиновый фрагмент.

Диссертантом также впервые найдено различное протекание реакций пирролохиноксалинтрионов с *o*-аминотиофенолом: по энкетонному фрагменту с формированием гетероконденсированных бензотиазепинов и по ароил-лактамному фрагменту с образованием хиноксалинилзамещенных пирролобензотиазолов. Пирролобензоксазинтрионы в реакциях с этим *N,S*-динуклеофилом реагировали аналогично превращениям с тиосемикарбазидами, давая спиропирролобензотиазины.

Диссертантом установлена разная реакционная способность ацилгетарено[е]пиррол-2,3-дионов в реакциях с *S*-нуклеофилами на примере превращений с тиолами: для

пирролобензоксазинтрионов характерен многостадийный процесс с финишным формированием *S*-замещенных пирролов, тогда как хиноксалиновые аналоги реагируют с сохранением трициклического остова, давая *S*-аддукты.

Отдельно хочется отметить, что автором показано, что для ацилгетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов в реакциях с *S*-моно- и *N,S*-бинуклеофилами могут быть характерны реакции раскрытия гетерокольца, которые в случае пирролохиноксалинтрионов протекают по γ -лактамному фрагменту пиррольного цикла, а в случае пирролобензоксазинтрионов – по лактонной части безоксазинового цикла.

Практическая значимость. Практическая значимость данного исследования заключается в синтетических авторских находках, к которым относятся разработанные синтетические протоколы для получения пирролотиадiazолов, спиропирролотиогидантоинов, спиропирролотиазолов, спиропирролобензотиазинов, пиразол-3-карбоновых кислот, гетероаннелированных бензотиазолов и бензотиазепинов, 5-тиозамещенных 2-гидрокси-пиррол-2-онов, которые могут быть востребованы как химические реагенты или субстанции для биологического тестирования. Кроме того, прикладной интерес представляют данные по антимикробной, антиоксидантной и противовоспалительной активности синтезированных соединений.

В **заключении** по диссертации Белозерова Д.Н. приводит анализ и обобщение полученных результатов, а представленные ею **выводы** в полной мере отражает новизну и научную значимость выполненного исследования.

Высокий научный уровень выполненного исследования подтверждает опубликование по его результатам 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК, включая 3 статьи в ChemistrySelect (Q3, IF 2.1 (Web of Science), 2.24 (Scopus)). К достоинствам исследования можно отнести высокую патентную активность, результатом чего стало получение 10 патентов РФ.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Диссертация и автореферат грамотно написаны и аккуратно оформлены.

Вопросы для дискуссии и замечания:

В работе присутствует небольшое количество опечаток, в основном, в литературном обзоре, например, на стр. 12-13 в заголовке и подписи к схеме 1 вместо бензоксазепинов упомянуты бензодиазепины; ошибка в структуре ключевого соединения на этой же схеме; на схеме 18 обсуждается дигалогенпропан, а представлена структура дигалогенэтана. Вообще следует сказать, что попытка обобщения литературных данных на схемах без приведения расшифровок радикалов и условий затрудняет анализ изложенного материала и делает его зачастую некорректным (например, на схеме 13 упомянуты хромен-2-оны, а на

схеме они отсутствуют; при описании схемы 16 обсуждаются пропиоловые кислоты, но из-за отсутствия расшифровки R⁴ эти соединения воспринимаются как кетоны; также некорректно представлена схема 22). Кроме того, из-за обобщения и схематичности представления литературных данных не совсем понятно, чем обусловлено образование альтернативных продуктов в некоторых случаях: характером реагентов, условиями реакции или другими факторами.

При описании ЯМР спектральных данных при обсуждении структуры полученных соединений акцент сделан только на химические сдвиги четвертичного атома углерода, хотя представляет интерес рассмотрение и анализ химических сдвигов атомов углерода карбонильных групп. В экспериментальной части спектры ЯМР ¹H приведены без отнесения сигналов протонов.

Для удобства чтения хорошо было бы ввести нумерацию атомов как исходных гетеропирролотрионов, так и динуклеофилов. Автором использованы неудачные выражения, например, терапевтическая активность.

Следует отметить, что данные РСА представлены только в виде рисунков без обсуждения сведений, которые могли быть при этом получены. Например, судя по всему, во многих структурах, содержащих кето-енольный фрагмент, должна присутствовать внутримолекулярная водородная связь, однако эти структурные особенности соединений не рассматриваются. Кроме того, представляет интерес обсуждение пространственного строения соединений, особенно, имеющих хиральные центры.

Для установления строения соединений автор не использует ИК-спектроскопию, хотя все синтезированные соединения имеют различные карбонильные функции, и этот метод был полезен не только для подтверждения их строения, но и закономерностей в структурных характеристиках.

В экспериментальной части чаще всего приведены только мольные загрузки веществ, хотя в конкретных случаях общепринято приводить и граммовые количества.

При описании получения известных производных тиосемикарбазидов и гетеропирролотрионов хорошо было бы привести ссылки на метод их синтеза и их температуры плавления как индивидуальную характеристику.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Не понятно, как устанавливалась структура невыделенных соединений **3ра, 9**, так как при их описании упоминается только метод ВЭЖХ, но без приведения их молекулярных масс или иных сведений. Почему не было выделено и охарактеризовано соединение **3ра**, для синтеза которого автором были подобраны оптимальные условия?

2. Описание причин N/S-селективности взаимодействия *o*-аминотиофенола с пирролохиноксалинтрионами с использованием теории ЖМКО на стр. 55 не объясняет, почему во взаимодействие с динуклеофилом вовлекается только одна конкретная карбонильная функция, поэтому возникает вопрос, чем обусловлена такая хемоселективность?
3. Почему не исследовались реакции пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазидом и его N⁴-замещенными производными?
4. Почему в реакции вводили цистеин, а не более простые *N,S*-реагенты, например, аминотиоэтанол?
5. Чем можно объяснить, что соединения в разных тестах по определению одной и той же активности проявили разное по уровню действие, например, **12l,t** (антимикробная активность)? Что означают знаки «-» и «+» в таблице 9, так как в подписи к таблице они обозначают «—» – отсутствие противомикробной активности в испытанных концентрациях и «+» – рост микроорганизмов? Как определялась острая токсичность соединений? Какие из исследованных соединений самые перспективные и как их можно будет в дальнейшем модифицировать для усиления биологического действия?

Однако сделанные замечания и возникшие вопросы не имеют критического значения и носят дискуссионный характер.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Уральском федеральном Университете первого Президента России Б.Н. Ельцина, Уфимском федеральном исследовательском центре РАН, Пермском государственном национальном исследовательском университете, Национальном исследовательском Нижегородском государственном университете им. Н.И. Лобачевского, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, где проводятся исследования в области гетероциклической химии.

Проделанная работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в следующих областях исследований: выделение и очистка новых соединений; открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; выявление

закономерностей типа «структура – свойство».

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Белозёровой Джамили Наильевны «Синтез *N,S*-гетероциклов на основе реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи по разработке путей синтеза *N,S*-содержащих гетероциклов, а также по изучению их строения и биологических свойств, что вносит существенный вклад в развитие гетероциклической химии. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), а её автор Белозёрова Джамиля Наильевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Бургарт Янина Валерьевна,

доктор химических наук (специальность 1.4.3. (02.00.03) - Органическая химия, заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории фторорганических соединений

ya.burgart@yandex.ru

+7(908)905-81-11

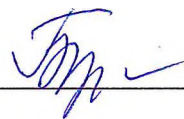
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН).

620066, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20.

тел./ факс (343) 369-30-58

<https://iosuran.ru>

Дата 29 августа 2025 г.




К. М. Н.

